



**LUÍS SÉRGIO
HENRIQUES
PEREIRA VALE**

**FUNCIONALIZAÇÃO DE *MESO*-TRIARILCORRÓIS
VIA REACÇÕES DE CICLOADIÇÃO**



**LUÍS SÉRGIO
HENRIQUES
PEREIRA VALE**

**FUNCIONALIZAÇÃO DE *MESO*-TRIARILCORRÓIS
VIA REACÇÕES DE CICLOADIÇÃO**

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química de Produtos Naturais realizada sob a orientação científica da Dra. Maria da Graça Pinho Morgado da Silva Neves, e da Dra. Maria do Amparo Ferreira Faustino, respectivamente, Professora Associada com Agregação e Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Smile

*Smile though your heart is aching
Smile even though it's breaking
When there are clouds in the sky, you'll get by
If you smile through your fears and sorrow
Smile and maybe tomorrow
You'll see the sun come shining through for you*

*Light up your face with gladness
Hide every trace of sadness
Although a tear may be ever so near
That's the time you must keep on trying
Smile, what's the use of crying?
You'll find that life is still worthwhile
If you just smile*

*That's the time you must keep on trying
Smile, what's the use of crying?
You'll find that life is still worthwhile
If you just smile*

Composta por Charlie Chaplin (1936)
Letra por John Turner e Geoffrey Parsons (1954)

o júri

presidente

Prof. Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro
Professor Catedrático do Departamento de Química Da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Maria da Graça Pinho Morgado da Silva Neves
Professora Associada com Agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Maria do Amparo Ferreira Faustino
Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Maria Alice Gonçalves Carvalho
Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade do Minho

agradecimentos

Desejo expressar o meu mais sincero agradecimento a todos os que de alguma forma me acompanharam e permitiram a realização deste trabalho.

Às minhas orientadoras Doutora Graça Neves e Doutora Amparo Faustino pela orientação e ensinamentos que me dispensaram ao longo da realização deste trabalho.

À Universidade de Aveiro, Departamento de Química e ao Grupo de Química Orgânica, Produtos Naturais e Agroalimentares, na pessoa do Professor Doutor José Cavaleiro, por terem proporcionado as condições necessárias ao desenvolvimento deste trabalho, em particular o financiamento concedido através do projecto POCI/QUI/57589/2004.

À FCT pelo subsídio atribuído para a deslocação e participação no XII Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry que decorreu em Tihany, Hungria.

Ao Dr. Hilário Tavares e à Dra. Cristina Barros agradeço a disponibilidade para a aquisição dos espectros de RMN e de massa, respectivamente.

À Joana Barata pela ajuda prestada na fase inicial deste trabalho.

Ao Professor Doutor Artur Silva, a quem muito admiro, por toda a disponibilidade, às vezes a horas tardias, que sempre apresentou para a discussão, não só dos espectros de RMN mas também do trabalho em geral.

À Dra Fátima, por quem nutro um carinho muito especial, pelo olhar terno que me dispensou em alguns momentos.

A todos os colegas do Laboratório de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro pelos bons momentos passados juntos.

À Ana Raquel, a “Espanhola”, e à Andrea pela Amizade, preocupação e força.

À Guida e à Mafalda pela Amizade de verdadeiras Amigas e ânimo que me deram nos momentos menos bons.

Ao Mário, Amigo e companheiro de palhaçada, pelos fantásticos momentos de e pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

À Andreia Farinha, que com o seu ar “ativo”, simples e franco, muitas vezes me “centrou” na parte importante das situações, e com quem discuti parte deste trabalho.

Ao Kleber, meu Amigo brasileiro, pela partilha de ideias, experiências, e sugestões que a todos nos faz crescer profissional e pessoalmente, e que contribuiu para a chegada desta tese a bom porto.

À Ana e à Carla, minhas Amigas e companheiras de Mestrado, pelos excelentes momentos de boa disposição que partilhámos, antes e depois das seis da tarde, e também pela paciência que tiveram comigo nos momentos menos bons.

Aos meus pais por, com esforço e dedicação, me terem educado e dado condições para ser quem sou hoje, ensinando-me a encarar a vida tentando ser justo, honesto, humilde, coerente e determinado.

À minha irmã Martinha por todo o apoio.

À minha Vandinha...

palavras-chave

Corróis, reacções de cicloadição 1,3-dipolar, ileto de azometino

resumo

O trabalho de investigação apresentado nesta dissertação foi desenvolvido tendo como objectivo a síntese de *meso*-triarilcorróis e sua funcionalização através de reacções de cicloadição 1,3-dipolar envolvendo diferentes dipolarófilos.

Este trabalho encontra-se dividido em três partes. Na primeira descrevem-se as características gerais e metodologias de síntese e de funcionalização deste tipo de macrociclos, e suas aplicações. Na segunda parte, é feita uma pequena introdução às reacções de cicloadição e às reacções de formilação de *meso*-triarilcorróis. Segue-se o estudo de formilação realizado para obtenção do derivado formilado, precursor do ileto de azometino, e a descrição das reacções de cicloadição 1,3-dipolar realizadas usando, como dipolarófilos, o fumarato de dimetilo, acetilenodicarboxilato de dimetilo, fulereno C₆₀, e as quinonas 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona e 1,4-antraquinona.

Mostra-se pela primeira vez que *meso*-triarilcorróis podem ser transformados num ileto de azometino, e nessa condição de 1,3-dipolo, participam em reacções de cicloadição 1,3-dipolar, sendo obtidos eficientemente derivados corrólicos β-substituídos. Nestes estudos com a 1,4-naftoquinona e 1,4-antraquinona foram também obtidos novos derivados de tipo corrol-quinona. A formação destes compostos ocorreu, provavelmente, através de uma 1,5-electrociclicização do ileto de azometino originando o pirrolo[3,4-*b*]corrol, seguindo-se uma reacção de Diels-Alder com a quinona correspondente, e subsequente desaminação do cicloadducto de Diels-Alder. Os novos compostos foram caracterizados recorrendo às técnicas de espectrometria de massa em MALDIMS e HRMSESI, espectrofotometria de UV-Vis e espectroscopia de ressonância magnética nuclear, nomeadamente através de estudos mono e bi-dimensionais, tais como COSY, HSQC, HMBC e NOESY. A caracterização completa é apresentada na terceira parte desta trabalho, juntamente com os detalhes experimentais.

keywords

Corroles, 1,3-dipolar cycloaddition reactions, azomethine ylides

abstract

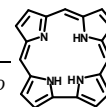
The research work described in this dissertation was focused on the synthesis of *meso*-triarylcorroles and their functionalization through 1,3-dipolar cycloaddition reactions involving different dipolarophiles.

This work is divided in three different parts. In the first one it is described the general features of corroles, and methodologies about synthesis and functionalization of this kind of macrocycles, and finally their applications. In the second part it is presented a brief introduction about cycloaddition and formylation reactions of *meso*-triarylcorroles. It follows the formylation studies carried out to obtain the formylcorrole derivative, used as the precursor of the azomethine ylide, and the description of the 1,3-dipolar cycloaddition reactions carried out using as dipolarophiles the dimethyl fumarate, dimethylacetylenedicarboxylate, fullerene C₆₀, and the quinones 1,4-benzoquinone, 1,4-naphthoquinone and 1,4-anthraquinone.

It is shown, for the first time, that *meso*-triarylcorroles can be transformed in an azomethine ylide, and as 1,3-dipole participate in 1,3-dipolar cycloaddition reactions affording efficiently β -substituted corrolic derivatives.

In these studies, unexpected quinone-fused corroles were obtained when 1,4-naphthoquinone and 1,4-anthraquinone were used. Probably the formation of these compounds occurred through 1,5-electrocyclization of the azomethine ylide to a pyrrolo[3,4-*b*]corrole, followed by a Diels-Alder reaction with the corresponding quinone, and subsequent deamination of the resulting Diels-Alder adducts.

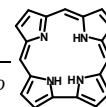
The new synthesized compounds were characterized by MALDIMS and HRMSESI mass spectrometry, UV-Vis spectrophotometry and nuclear magnetic resonance, namely mono and bi-dimensional studies, such as COSY, HSQC, HMBC and NOESY. The spectroscopic data is presented in the third part of this work, together with the experimental details.



Índice

Capítulo I – Introdução: Corróis	5
1.1 - O macrociclo corrórico	7
1.2 - Nomenclatura e estrutura	9
1.3 - Propriedades gerais	10
1.4 - Métodos de síntese	13
1.5 - Funcionalização	21
1.5.1 - Funcionalização no interior do macrociclo corrórico	21
1.5.2 - Funcionalização de posições β -pirrólicas de meso-triarilcorróis	23
1.6 - Aplicações	32
Capítulo II – Funcionalização de meso-triarilcorróis via reacções de cicloadição	37
2.1 - Considerações gerais	39
2.2 - Estudos de formilação de meso-triarilcorróis	42
2.3 - Formilação do	
5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina)	44
2.4 - Reacções de cicloadição 1,3-dipolares com diferentes dipolarófilos	54
2.4.1 - Fumarato de dimetilo	55
2.4.2 - Acetilenodicarboxilato de dimetilo	67
2.4.3 - Fulereno C ₆₀	73
2.4.4 - Quinonas	79
i) 1,4-naftoquinona	79
ii) 1,4-benzoquinona	91
iii) 1,4-antraquinona	95
2.5 - Conclusão	102
2.6 - Parte Experimental	103
2.6.1 - Reagentes, solventes e equipamento	103
2.6.2 - Preparação de compostos de partida	104
2.6.2.1 - Síntese de 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrol	104

2.6.2.2 - Síntese de	
(5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina))	105
2.6.2.3 - Síntese de	
3-formil-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina)	106
2.6.2.4 - Síntese de 1,4-antraquinona	109
2.6.3 - Funcionalização de <i>meso</i> -triarilcorróis via reacções de cicloadição	110
2.6.3.1 - Reacção com fumarato de dimetilo	110
2.6.3.2 - Reacção com acetilenodicarboxilato de dimetilo	113
2.6.3.3 - Reacção com fulereno C ₆₀	114
2.6.3.4 - Reacção com quinonas	115
i) 1,4-naftoquinona	115
ii) 1,4-benzoquinona	117
iii) 1,4-antraquinona	119
Referências bibliográficas	121



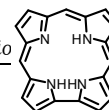
Abreviaturas

δ	desvio químico
ε	absortividade molar
λ	comprimento de onda
$\lambda_{\text{máx.}}$	comprimento de onda para os máximos de absorvância
Ar	arilo
AR	solvente analiticamente puro
COSY	espectro bidimensional de correlação espectroscópica homonuclear
CSA	ácido clorossulfónico
d	duplete
dd	duplo duplete
DDQ	5,6-diciano-2,3-diclorobenzoquinona
DMF	N,N-dimetilformamida
dt	duplo tripleto
ESI	Electrospray Ionization
ESIMS	espectrometria de massa em ESI
HMBC	correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN
HRMSESI	espectrometria de massa de alta resolução em ESI
HSQC	correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
J	constante de acoplamento
m	multiplete
M^+	ião molecular
$[M+H]^+$	ião molecular protonado
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization
MALDIMS	espectrometria de massa em MALDI
m/z	razão massa/carga
NBS	N-bromosuccinimida
NOE	efeito nuclear de Overhauser

NOESY	correlação espectroscópica bidimensional de efeito nuclear de Overhauser
Ph	fenilo
ppm	partes por milhão
Py	piridina
R _f	factor de retenção
RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de protão
RMN ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN ¹⁹ F	ressonância magnética nuclear de flúor-19
s	singuleto
sl	singuleto largo
t	triplete
TFA	ácido trifluoroacético
TLC	cromatografia em camada fina
TMS	tetrametilsilano
tt	triplo triplete
UV-Vis	espectroscopia de ultravioleta-visível
TPFFC	5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrol
GaTPFFC	5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina)
2-CHO-GaTPFFC	2-formil-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina)
2,17-(CHO) ₂ -GaTPFFC	2,17-diformil-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina)
3-CHO-GaTPFFC	3-formil-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina)

CAPÍTULO I

Introdução: Corróis



1.1 – O macrociclo corrólico

Os macrociclos tetrapirrólicos fazem parte de estruturas biológicas de importância vital para os sistemas vivos. Estão presentes em organismos unicelulares, animais e plantas superiores, sendo responsáveis, por exemplo, pelo transporte e armazenamento de oxigénio molecular, pela catálise de reacções de oxidação-redução, pelo transporte de electrões e pelo processo fotossintético. Estes macrociclos encontram-se na natureza coordenados com iões metálicos, os quais são o centro de diversos processos bioquímicos. Um exemplo disso é o grupo heme (Figura 1 – estrutura 1), o grupo prostético da hemoglobina, composto pela protoporfirina IX coordenada com um ião de ferro, e que se encontra envolvido no processo de respiração. No processo fotossintético estão envolvidas clorofilas, as quais apresentam também no seu núcleo macrociclos porfirínicos na forma reduzida, que se encontram coordenados com iões de magnésio. Ainda, um outro exemplo de macrociclo tetrapirrólico é a vitamina B₁₂ (Figura 1 – estrutura 2), em cujo núcleo se encontra um macrociclo tetrapirrólico complexado com um átomo de cobalto.¹

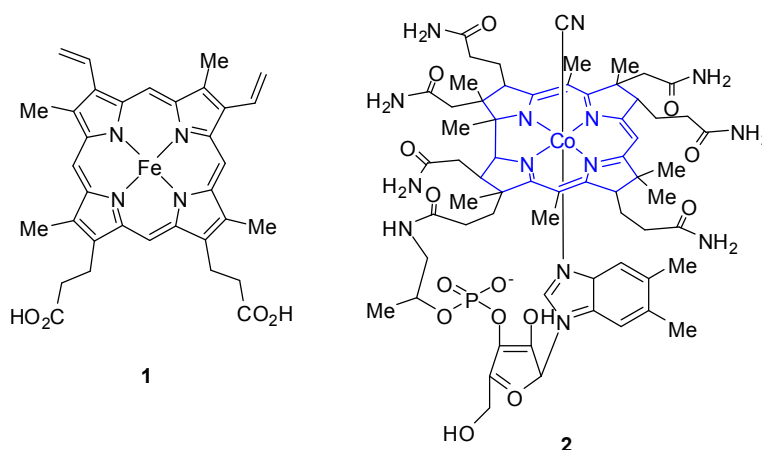


Figura 1 – Estrutura do grupo heme e da vitamina B₁₂ evidenciando o macrociclo tetrapirrólico.

A deficiência em vitamina B₁₂ provoca anemia perniciosa, uma doença descrita pela primeira vez em 1821, e que era invariavelmente fatal, caracterizando-se pelo paciente possuir glóbulos vermelhos em baixa quantidade e com formas e dimensões variáveis.¹⁻³

Verificou-se que a ingestão de determinados alimentos, principalmente fígado, tinham uma influência positiva sobre os pacientes que sofriam desta doença, tendo em 1934 sido

atribuído o Prémio Nobel da Fisiologia ou Medicina a George Whipple, George Minot e William Murphy pelas suas descobertas acerca da “terapia do fígado” em casos de anemia. O sucesso deste tratamento colocou como hipótese que a doença fosse provocada, não pela existência de um agente tóxico no organismo do paciente, mas sim pela ausência de uma substância necessária à produção normal de glóbulos vermelhos. A pesquisa dessa substância conduziu à obtenção de cristais de um composto vermelho, que veio a ser designado por vitamina B₁₂.^{2,3}

Esses cristais foram estudados por difracção de Raio X em 1956 por Dorothy Crowfoot-Hodgkin que elucidou a sua estrutura, tendo em 1964 recebido o Prémio Nobel da Química pela determinação de estruturas de importantes compostos bioquímicos através de técnicas de difracção de Raio X. Através destes estudos foi identificado pela primeira vez um novo macrociclo tetrapirrólico, que se encontrava complexado com cobalto, tendo sido designado por corrina.^{4,6}

Em 1960, dois investigadores de seu nome Johnson e Price ao tentarem desenvolver métodos sintéticos para a preparação de corrinas, descobriram um método relativamente simples para a preparação de vários derivados metálicos de um macrociclo contendo onze ligações duplas. Por sugestão do editor da revista onde publicaram estes resultados esse macrociclo foi denominado de corrol (Figura 2 - estrutura 3).⁷

Em 1965, Johnson e Kay corrigiram a primeira estrutura sugerida e indicaram o termo corrol para designar a estrutura 4 que contém dez ligações duplas, também apresentada na Figura 2.⁸

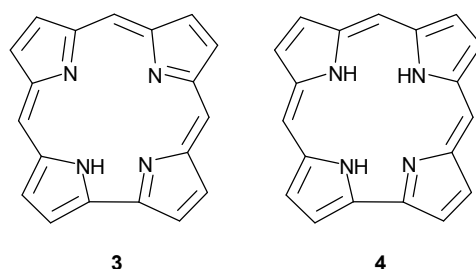
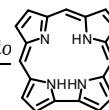


Figura 2 – Estruturas propostas para o macrociclo corrol por Johnson e Price (1960) e por Johnson e Kay (1965).



Esta estrutura foi confirmada em 1971 por Harrison, Hodder e Crowfoot-Hodgkin, com a identificação por difracção de Raio X da estrutura de um corol, o 8,12-dietil-2,3,7,13,17,18-hexametilcorrol.⁹

1.2 – Nomenclatura e estrutura

O sistema de nomenclatura dos macrociclos corrólicos é semelhante ao utilizado para os macrociclos porfirínicos, o qual foi proposto pela primeira vez por Fischer (Figura 3), onde os carbonos das posições β -pirrólicas se encontram numerados de 1 a 8, e aos carbonos das pontes metínicas (carbonos *meso*) são atribuídas as letras gregas α , β , γ e δ . Mais tarde, a IUPAC sugeriu um sistema em que todos os átomos de carbonos do esqueleto porfirínico são numerados (de 1 a 20) bem como os átomos de azoto internos (de 21 a 24).^{1, 10, 11}

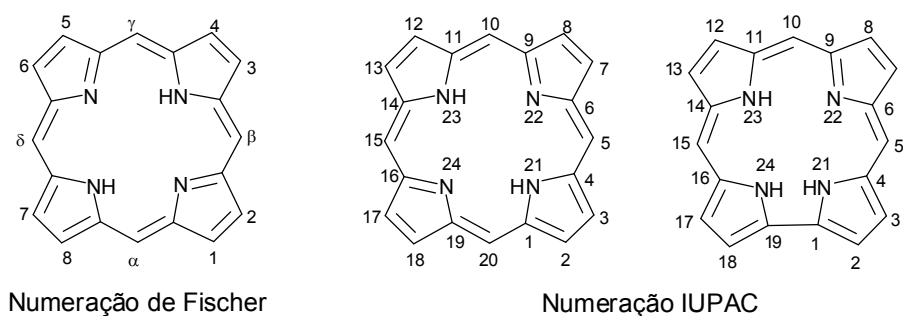
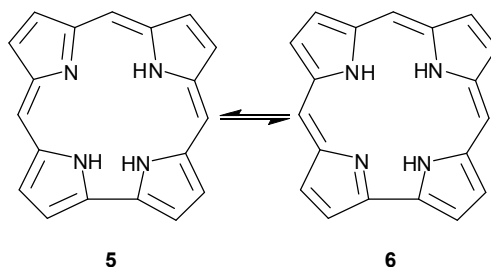


Figura 3 – Numeração do macrociclo porfirínico segundo Fischer e IUPAC, e macrociclo corrólico segundo a IUPAC.

Em virtude da semelhança entre os macrociclos porfirínico e corrólico, a numeração dos átomos de carbono dos corróis é feita como a das porfirinas, omitindo o átomo de carbono na posição 20, mas mantendo a numeração dos átomos de azoto interiores de 21 a 24 (Figura 3).^{10, 12}

De acordo com os estudos realizados por Dyke *et al.*, o átomo de azoto imino na estrutura corrólica está localizado preferencialmente na posição 22. No entanto, em 1997, Ghosh e Jynge realizaram um estudo teórico que sugeriu a existência dos dois tautómeros 5 e 6 (Esquema 1), e permitiu concluir que não existe uma diferença significativa entre eles. Para além disso, as ligações por pontes de hidrogénio no interior do macrociclo sugerem que o

tautomerismo N-H deverá ser extremamente fácil e rápido. Neste trabalho, utilizar-se-á a estrutura 5 como estrutura representativa do macrociclo corrólico.¹⁰



Esquema 1

À semelhança do que acontece com as porfirinas, os corróis também podem originar compostos afins em vários estados de oxidação. Os corróis podem apresentar-se parcialmente reduzidos na forma de di-hidrocorróis (corrolinas) e de octa-hidrocorróis não aromáticos (corrinas), cujas estruturas se apresentam na Figura 4.¹⁰

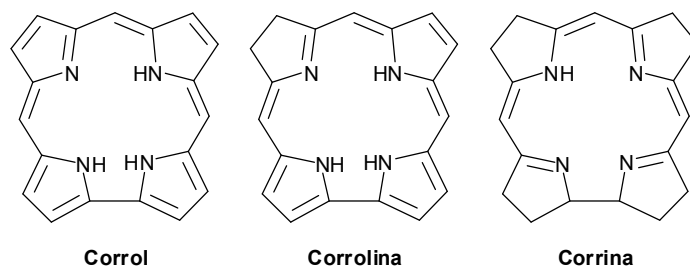
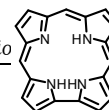


Figura 4 – Estrutura do corrol, corrolina e corrina.

1.3 – Propriedades gerais

Os corróis apresentam-se com uma estrutura intermédia entre a das porfirinas e a das corrinas, uma vez que possuem uma estrutura constituída por quatro unidades pirrólicas unidas por três pontes metínicas e uma ponte directa pirrol-pirrol, à semelhança do que acontece com as corrinas. Assim, podemos dizer que os corróis são porfirinas contraídas, dado que têm menos um carbono *meso*, mantendo-se, no entanto, o sistema aromático de 18 electrões π como nas



porfirinas, onde apenas 9 das 10 ligações duplas que possui contribuem para o seu carácter aromático.¹⁰

Estes compostos apresentam forte coloração e emissão por fluorescência e os seus espectros de absorção UV-Vis apresentam, em particular, uma absorção intensa a um comprimento de onda de aproximadamente 400 nm, que se designa por banda Soret, tal como nas porfirinas. Esta banda é característica de todos os macrociclos tetrapirrólicos que possuam um núcleo completamente conjugado. O espectro de absorção UV-Vis apresenta ainda bandas de mais fraca absorção a valores de comprimento de onda na região compreendida entre os 500-600 nm e que podem ser relacionadas com as bandas Q das porfirinas.^{10, 13, 14}

Através da espectroscopia de RMN ^1H é confirmado o carácter aromático dos corróis, aparecendo o sinal gerado pela ressonância dos protões dos grupos NH a valores negativos de desvio químico, uma vez que se encontram fortemente protegidos pela corrente electrónica de anel da molécula. Embora a estrutura não seja completamente planar, devido à aproximação dos grupos NH dos pirróis da ponte directa, o espectro de RMN ^1H dos corróis evidencia um macrociclo com uma simetria C₂, ou seja, as partes [A-B] e [C-D] são magnética e quimicamente equivalentes, devido à troca rápida dos protões entre os anéis B e C (Figura 5).^{10, 13, 15}

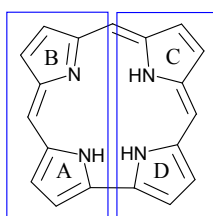
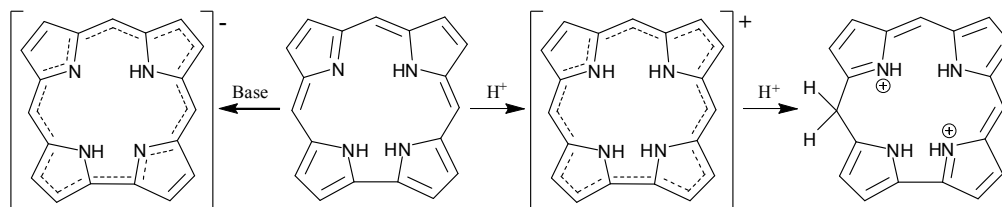


Figura 5 – Estrutura do macrociclo corrólico evidenciando a simetria C₂.

Os corróis na sua forma livre apresentam carácter anfotérico. São ácidos mais fortes que as porfirinas, devido à maior tensão estérea criada pelos três grupos NH dentro do macrociclo corrólico. Em soluções básicas diluídas originam derivados monoaniónicos (a perda de um dos átomos de hidrogénio do interior do anel diminui a tensão estérea), que mantêm o seu carácter aromático. Por tratamento com ácido fraco originam derivados monoprotonados, espécies também aromáticas, o que nos indica que a adição de protões é feita no átomo de azoto do interior do anel (Esquema 2). No entanto, o tratamento com ácido sulfúrico concentrado resulta no desaparecimento da banda Soret, pois ocorre a interrupção do sistema π aromático

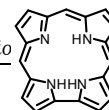
conjugado em virtude da formação de uma espécie dicatiónica, cuja análise espectroscópica indica que a protonação ocorreu no carbono C-5 (Esquema 2).^{10, 12, 14, 15}



Esquema 2

O facto dos corróis possuírem três grupos NH no interior do anel é uma das características mais significativas por eles apresentadas, pois permite-lhes que, quando na sua forma desprotonada, actuem como ligandos trianiónicos tetradentados, em oposição às corrinas, que são ligandos monoaniónicos, e às porfirinas, que são ligandos dianiónicos. Esta característica, juntamente com a estrutura única dos corróis, tem um efeito decisivo na formação e na química de coordenação de metalocorróis, permitindo a complexação com vários iões metálicos em estados de oxidação mais elevados. Existem várias publicações que reportam a preparação de metalocorróis com metais em diferentes estados de oxidação, nomeadamente, Fe(III) e Fe(IV), Co(III), Co(IV) e Co(V), Mn(III), Mn(IV) e Mn(V), Cr(V), Ru(III), Rh(III), As(III) e As(V), Sb(III) e Sb(IV), Bi(III) e Bi(IV), Ge(IV), Sn(IV), P(V), Ni(III), Cu(III), e Ga(III).^{13, 14}

Os métodos de síntese de metalocorróis envolvem, na maioria dos casos, a metalação directa do corrol na presença do respectivo sal metálico.¹⁶



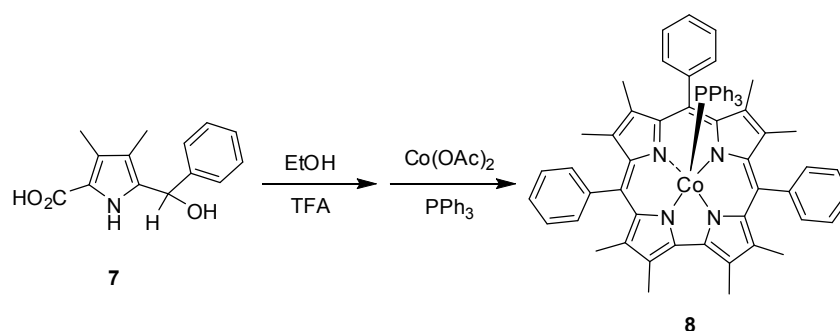
1.4 – Métodos de síntese

O estudo propriamente dito de corróis só se iniciou em 1965, quando Johnson e Kay tentaram desenvolver um método sintético para a preparação de corrinas, que como já foi referido, envolvia a redução de corróis. Uma vez que esta tentativa não foi bem sucedida, a química dos corróis permaneceu “esquecida” durante muitos anos e foi ofuscada pela de outros análogos porfirínicos. Esta falta de interesse esteve provavelmente associada à dificuldade da sua preparação, uma vez que envolvia processos longos, trabalhosos e com muitos passos.¹⁵

É de referir que a primeira publicação reportando a síntese de um corrol *meso*-substituído surgiu apenas em 1993, 50 anos após a publicação da síntese da *meso*-tetrafenilporfirina. Para além disso, todos os procedimentos descritos até 1998 exigiam a preparação de pelo menos um, geralmente de mais, precursores sendo um processo moroso e complexo.^{10, 17}

Durante muitos anos as porfirinas *meso*-substituídas com quatro substituintes idênticos eram as mais acessíveis, pelo que eram os compostos mais estudados nas diferentes áreas. Assim, não é de estranhar que os corróis *meso*-substituídos com três grupos substituintes idênticos (corróis do tipo A₃) fossem os mais “desejados” para a realização de estudos comparativos.¹⁴

O primeiro método de síntese de *meso*-triarilcorróis foi descrito por Licoccia *et al.*¹⁸ e envolveu a tetramerização de ácido 3,4-dimetil-5-(fenil-hidroximetil)pirrol-2-carboxílico **7** na presença de sais de cobalto(II) e de trifenilfosfina obtendo-se o respectivo corrol **8** (Esquema 3).



Esquema 3

A presença de iões cobalto foi fundamental para obter o macrociclo corrólico, uma vez que outros metais, nomeadamente, cobre, níquel ou ródio, originavam a correspondente porfirina.

Em 1996, foi reportado que durante a síntese convencional da 5,10,15,20-tetraquis(2,6-dinitro-4-*t*-butilfenil)porfirina por condensação de pirrol e do aldeído adequado se obteve o correspondente corrol **9** (Figura 6) como subproduto da reacção.^{15, 19}

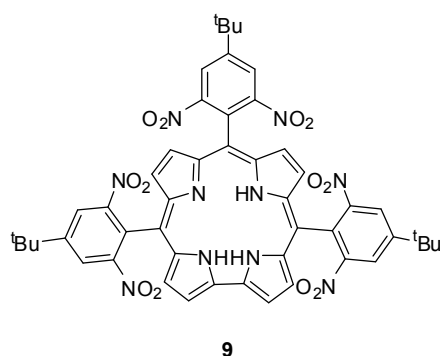
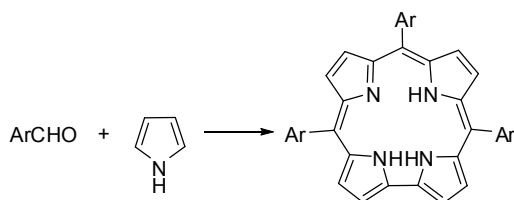
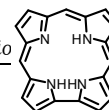


Figura 6 – Estrutura do 5,10,15-tris(2,6-dinitro-4-*t*-butilfenil)corrol.

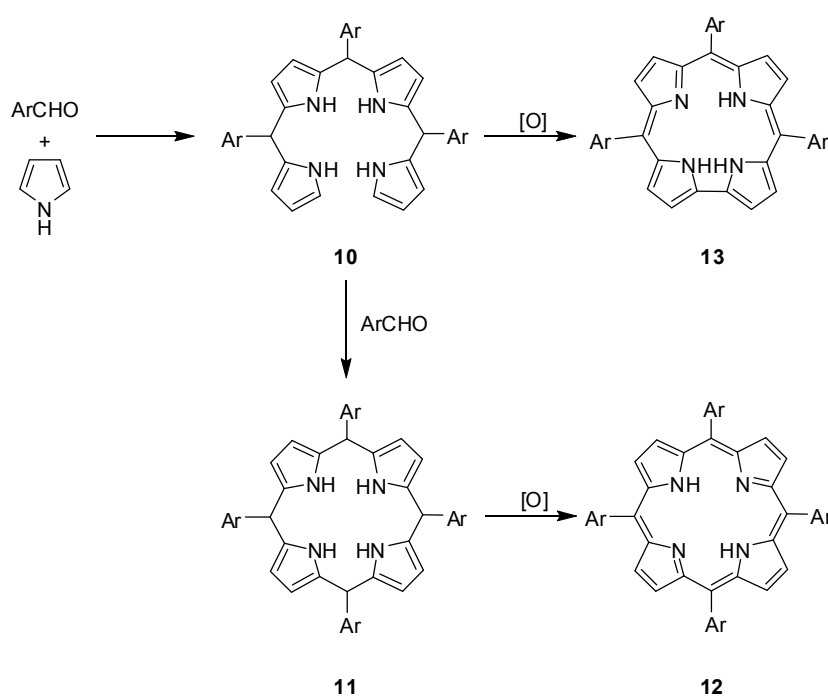
Esta abordagem foi estudada por vários grupos de investigação, e em 1999 os grupos de Paolesse²⁰ e Gross^{17, 21} reportaram quase simultaneamente a preparação de 5,10,15-triarilcorróis a partir da reacção de condensação de pirrol com aldeídos aromáticos (Esquema 4). Estas publicações constituíram o ponto de partida para um crescimento impressionante e tumultuoso de publicações envolvendo estes macrociclos, tendo a sua química sofrido um incremento sem precedentes. As abordagens sintéticas têm vindo a ser aperfeiçoadas, e a química de síntese de corróis, apesar de ainda não estar tão desenvolvida como a das porfirinas, é hoje em dia bastante versátil.¹⁵



Esquema 4



Apesar de não existirem dados experimentais que expliquem o mecanismo de formação dos corróis do tipo A₃, é razoável colocar como hipótese a formação de um composto linear tetrapirrólico **10**, a partir da reacção directa de condensação de pirrol e aldeído (Esquema 5). Esse composto linear tetrapirrólico, denominado bilano, será o precursor do macrociclo corrólico. Por reacção do bilano com mais uma molécula de aldeído pode ser obtido o porfirinogénio **11**, que por oxidação dá origem à porfirina **12**. No entanto, se o bilano for sujeito a ciclização oxidativa formando a ponte directa pirrol-pirrol, obtém-se o macrociclo corrólico **13**.²²



Esquema 5

O estudo de Gross *et al.*^{17, 21} acima referido foi a primeira publicação reportando a síntese de corróis a partir de reagentes comercialmente disponíveis, e envolvia a reacção de condensação entre aldeído e pirrol sendo realizada na ausência de solvente. O procedimento inicial consistia na agitação de pirrol e aldeído em quantidades equimolares impregnados num suporte sólido durante 4 horas à temperatura de 100 °C, seguindo-se uma diluição/dissolução da mistura em diclorometano, e oxidação com 5,6-diciano-2,3-diclorobenzoquinona (DDQ). O recipiente reaccional estava exposto ao ar, o que para além de simplificar o processo, também se

verificou ser necessário, pois quando o primeiro passo reaccional foi realizado sob atmosfera inerte não se verificou a formação nem de porfirina nem de corrol.

Os autores, durante o estudo, aperceberam-se que o aquecimento e o suporte sólido não eram requisitos indispensáveis. Verificaram que quando pirrol e aldeído são misturados rapidamente à temperatura ambiente, tem lugar uma reacção exotérmica, passando a coloração da mistura a castanho. Após 1 minuto, a mistura reaccional solidifica e a reacção está completa. Para além da simplicidade e rapidez deste método, o número de subprodutos é menor, o que é uma importante vantagem. No entanto, dada a eficiência de síntese depender da agitação realizada até ocorrer a solidificação, a reprodutibilidade em termos de rendimentos de síntese é variável. Para além disso, quando se tenta aumentar a escala da reacção, o rendimento baixa significativamente.²¹

No decorrer do estudo, foram ainda testadas outras condições reaccionais com o objectivo de aumentar a escala da reacção, tendo-se verificado que as melhores condições reaccionais consistiam na dissolução de pirrol e aldeído em quantidades equimolares (15 mmol) em diclorometano e misturado com alumina, sendo a mistura aquecida até 60 °C. A reacção iniciava-se apenas quando o solvente evaporava, e 4 horas de reacção eram suficientes. Seguiu-se a oxidação com DDQ e consequente purificação.²¹

A título de exemplo, o 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrol **14** (TPFFC), que foi o precursor de todo o estudo desenvolvido neste trabalho, através deste método é obtido com um rendimento de 11%.^{17, 21}

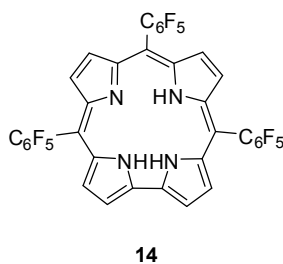
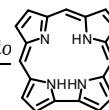


Figura 7 - Estrutura do TPFFC.

Em 2003, Collman *et al.*²³ reportaram a síntese de triarilcorróis e de tripirimidilcorróis em condições de ausência de solvente e sob radiação de microondas, a partir da modificação do



método desenvolvido por Gross *et al.*^{17, 21} Este foi o primeiro método de síntese de corróis sob irradiação de microondas a ser reportado.¹⁵

Foi feita a comparação com o aquecimento convencional, verificando-se que a técnica de microondas permitiu aumentar o rendimento de síntese em aproximadamente 30%, e conduziu a misturas reacionais visivelmente mais limpas. Foi demonstrado que tempos de reacção curtos e altas temperaturas são requeridas para obter rendimentos melhores.²³

De forma a realizar um estudo comparativo, os autores prepararam o TPFFC **14** quer pelo método de aquecimento convencional (descrito por Gross *et al.*^{17, 21}), quer utilizando irradiação por microondas, tendo verificado que o segundo permitia obter melhores rendimentos, dado que o corrol foi obtido com rendimentos entre os 13 e os 15%, enquanto que através do método de aquecimento convencional o corrol foi obtido com rendimentos entre os 8 e os 11 %.²³

Os métodos referidos demonstraram que a reacção de condensação entre pirrol e aldeídos aromáticos, utilizada na preparação clássica de porfirinas, também podem originar corróis, bem como porfirinas isoméricas (N-confusas) e expandidas, através da simples modificação das condições reacionais.¹⁵

Em 2000, Ka e Lee²⁴ reportaram um estudo em que demonstraram que a reacção de pirrol e aldeídos aromáticos catalisada por ácido trifluoroacético (TFA), seguindo as condições geralmente adoptadas para a formação dos *meso*-arildipirrometanos, podem originar outros polipirróis lineares de maiores dimensões, através da variação da razão molar de reagentes. A subsequente ciclização oxidativa, geralmente realizada por utilização de DDQ ou *p*-cloranyl, origina o macrociclo corrólico.¹⁵

Seguindo esta metodologia, em 2003, Gryko e Koszarna²⁵ realizaram a reacção entre pirrol e aldeídos aromáticos em dois passos: a condensação entre pirrol e aldeído realizada na presença de TFA como catalisador, seguida de diluição da mistura com diclorometano e oxidação com DDQ. Foram estudados as diferentes variáveis envolvidas na reacção (reactividade do aldeído, catalisador, solvente, concentração, tempo, etc.) e foram adoptados três procedimentos dependendo do tipo de aldeído aromático utilizado (altamente reactivo, moderadamente reactivo e com impedimento estéreo). Para aldeídos aromáticos de elevada reactividade, os melhores rendimentos de síntese de corrol foram obtidos na presença de uma

pequena quantidade de ácido, enquanto que com aldeídos menos reactivos foram necessárias maiores quantidades de TFA e um excesso de aldeído.¹⁵

Segundo os mesmos autores, através deste método o TPFFC **14** é obtido com um rendimento de 21%, tendo sido este o método seguido neste trabalho para a sua preparação.²⁵

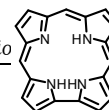
Como já foi referido, em 1999, quase em simultâneo com Gross *et al.*,^{17, 21} foi publicado um estudo de Paolesse *et al.*²⁰ onde foi reportada a síntese do 5,10,15-trifenilcorrol com um rendimento de 6%. Os autores exploraram as condições reaccionais do método de Rothmund modificado por Adler e Longo para preparar porfirinas *meso*-substituídas.

Geralmente, estas porfirinas são preparadas através de uma reacção de condensação entre pirrol e aldeídos adequados. Esta reacção foi descrita pela primeira vez por Rothmund, na década de 1930, que ao aquecer pirrol e diferentes aldeídos em piridina a 150 °C, durante 24 horas em condições anaeróbias, sintetizou as correspondentes porfirinas. Os rendimentos obtidos foram baixos e as condições severas utilizadas limitaram o número de aldeídos aromáticos utilizados.²⁶

Em 1967, Adler e Longo reportaram a síntese da *meso*-tetrafenilporfirina introduzindo modificações no método de Rothmund. Assim, sintetizaram a referida porfirina fazendo reagir pirrol e benzaldeído em quantidades equimolares em ácido propiónico ou acético em refluxo durante 30 minutos, num recipiente aberto. Após arrefecimento, procedia-se a uma filtração dos cristais de porfirina os quais eram em seguida lavados com metanol. Adler e Longo referiram que a síntese também poderia ser realizada em ácido acético.^{26, 27}

Na sequência da publicação de 1999,²⁰ Paolesse *et al.* publicaram em 2001 um estudo em que alargaram o método de síntese do 5,10,15-trifenilcorrol descrito à síntese de outros macrociclos corrólicos. O procedimento reaccional consistia em fazer reagir pirrol e os correspondentes aldeídos aromáticos numa razão molar de 3:1, em ácido acético em refluxo durante 4 horas, seguindo-se um processo de purificação.²²

Estes autores verificaram que a formação dos macrociclos corrólicos é significativamente influenciada pela razão molar de pirrol e benzaldeído, sendo unicamente na presença de excesso de pirrol que esta reacção modificada da condensação de Rothmund conduz à síntese de corróis *meso*-triarilsubstituídos. Quando a reacção foi levada a cabo na presença de uma razão molar de pirrol/benzaldeído menor, a formação de corrol diminuiu significativamente e a



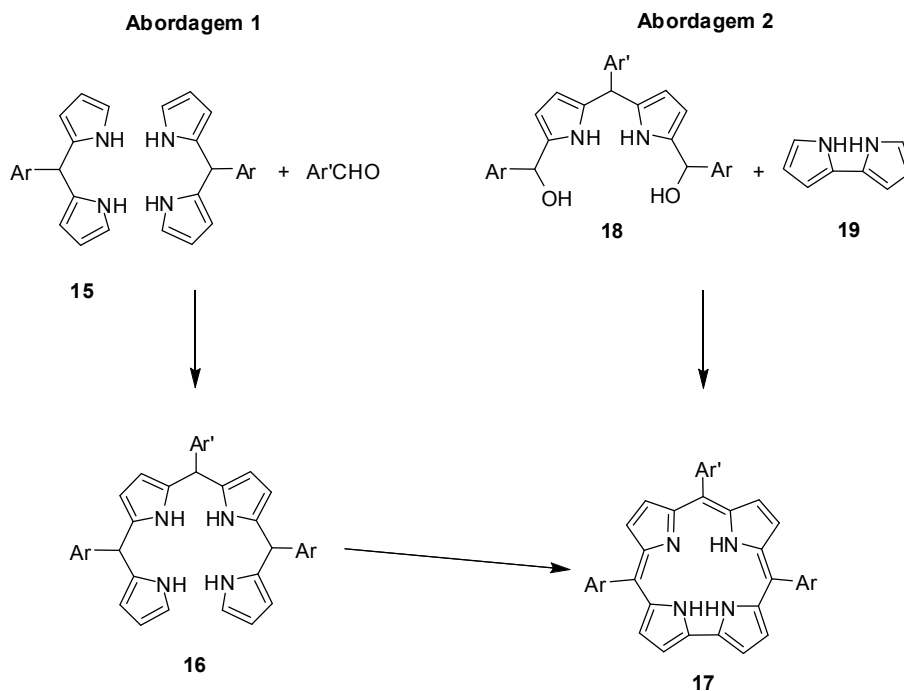
meso-tetrafenilporfirina passou a ser o produto maioritário da reacção. Quando a razão molar de pirrol/benzaldeído foi maior verificaram a diminuição drástica da formação de compostos tetrapirrólicos, tendo-se formado compostos derivados da polimerização do pirrol que tornavam a purificação da mistura reaccional muito difícil e complexa.²²

Uma das maiores desvantagens deste último método é a formação simultânea com a maior parte das sínteses de macrociclos corrólicos da porfirina correspondente, o que dificulta a sua purificação, com a consequente redução do rendimento total da reacção.¹⁵ O TPFFC **14** preparado através deste método foi obtido com um rendimento de 4%.

Já em 2006 foi publicado por Kozarna e Gryko,²⁸ um novo método de síntese de corróis *meso*-substituídos num único passo, no qual a condensação entre pirrol e aldeídos aromáticos ocorre numa mistura de água e metanol, na presença de ácido clorídrico. O método descrito inicia-se com a dissolução do aldeído e o pirrol em metanol, sendo em seguida adicionada água à mistura. Segue-se a adição de ácido clorídrico, sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após extracção, lavagem com água e secagem com sulfato de sódio anidro da fase orgânica, a mesma é diluída com clorofórmio e adiciona-se *p*-cloranil, permanecendo a mistura durante 1 hora em refluxo.

Utilizando estas condições foram sintetizados vários corróis do tipo A₃ com rendimentos mais altos do que os reportados noutras condições (rendimentos entre 20 e 30%). Para além disso, foi possível sintetizar *meso*-triarylcorróis a partir de aldeídos aromáticos com grupos substituintes dadores de electrões. O 5,10,15-trifenilcorrol foi obtido com o rendimento mais alto reportado até ao momento (32%).

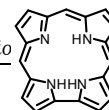
Como já foi referido, os estudos pioneiros de Paolesse e Gross e seus colaboradores acerca dos métodos de síntese de corróis *meso*-substituídos do tipo A₃ abriu caminho à aplicação dos corróis nas mais diversas áreas. A sua aplicação em determinadas áreas está por vezes fortemente dependente da possibilidade de introduzir grupos adequados em determinados locais na periferia do macrociclo. Tendo este objectivo em mente, foram desenvolvidos métodos de síntese de corróis do tipo *trans*-A₂B. Estes corróis são sintetizados a partir de dipirrometanos, podendo essa síntese ser realizada seguindo duas abordagens distintas, apresentadas no Esquema 6.^{14, 15, 29}



Na primeira abordagem, é realizada a reacção entre dois dipirrometanos *meso*-substituídos **15** e um aldeído aromático, catalisada por meio ácido. Embora não haja descrições na literatura, é razoável assumir que a formação do corrol passe por um intermediário tetrapirrólico linear **16** (bilano), o qual posteriormente cicliza por oxidação para dar origem ao macrociclo corróico A_2B **17**. A segunda abordagem consiste na reacção de condensação catalizada por ácido do dipirrometano **18** com uma unidade 2,2'-bipirrólica **19** de forma a obter o macrociclo corróico **17**.^{15, 29}

No entanto, a abordagem mais comum é a primeira, através da qual é possível sintetizar coróis substituídos do tipo *trans*- A_2B , recorrendo a um aldeído com um substituinte diferente do substituinte presente nas duas unidades de dipirrometano.¹⁵

No entanto, como já foi referido, este trabalho foi desenvolvido usando o TPFFC **14** como composto de partida, um corol do tipo A_3 , pelo que não nos debruçaremos sobre os diferentes métodos de síntese de coróis do tipo *trans*- A_2B existentes na literatura.



1.5 – Funcionalização

A modificação do padrão de substituição do macrociclo corrólico pela introdução de diferentes grupos não se encontrava explorada até ao desenvolvimento de metodologias para a preparação de *meso*-triarilcorróis. Estes macrociclos constituem uma base de partida para a preparação de compostos mais elaborados por analogia com as correspondentes *meso*-tetra-arilporfirinas. Seguindo esta ideia, têm sido reportados alguns exemplos de funcionalização de *meso*-triarilcorróis, embora esta área esteja ainda pouco desenvolvida quando comparada com aquilo que já se conseguiu fazer na área da química de porfirinas.¹⁵

Para além disso, a funcionalização de corróis apresenta uma maior complexidade quando comparada com a das porfirinas, devido à menor simetria do sistema corrólico, o qual pode conduzir à formação de um maior número de isómeros possíveis.^{15, 30}

A funcionalização de macrociclos corrólicos pode ser dividida em duas partes. A primeira envolvendo reacções no interior do macrociclo e a segunda envolvendo transformações em posições periféricas.

1.5.1 – Funcionalização no interior do macrociclo corrólico

A primeira publicação que referiu reacções envolvendo os átomos de azoto do macrociclo, deve-se a Johnson e Kay que quando reportaram a primeira síntese de corrol em 1965, também descreveram a sua reacção com iodeto de metilo em meio básico, tendo obtido os dois *N*-metilcorróis **20** e **21** (Figura 8).⁸

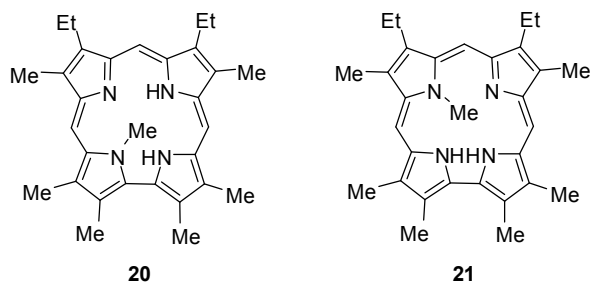
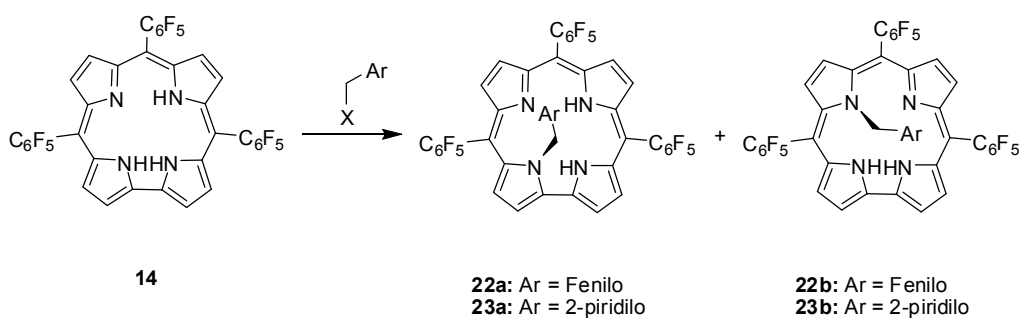


Figura 8 – Estruturas dos dois *N*-metilcorróis reportados por Johnson e Kay em 1965.

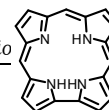
Os corróis e as porfirinas partilham muitas propriedades químicas e espectroscópicas. No entanto, como já foi referido, os corróis podem actuar como ligandos trianiónicos enquanto que as porfirinas actuam como ligandos dianiónicos, mas o seu núcleo contraído apresenta uma simetria menor do que a apresentada pelas porfirinas. Uma consequência das diferentes simetrias é o facto de a substituição num dos átomos de azoto internos de uma porfirina originar um único produto, enquanto que no caso dos corróis dá origem a dois isómeros (corróis substituídos nos átomos de azoto N-21 e N-22).³¹

Apesar de os *N*-alquilcorróis **20** e **21** serem conhecidos já há alguns anos, apenas em 1999 o seu carácter quiral foi elucidado.³¹ Devido à menor simetria do macrociclo corrólico, e uma vez que os *N*-alquilcorróis não possuem nenhum elemento de simetria, estes compostos são compostos quirais. Gross *et al.* prepararam os dois derivados *N*-substituídos **22a** e **22b** (Esquema 7) através da reacção de brometo de benzilo com o TPFFC **14**, em tolueno e na presença de carbonato de potássio. De forma semelhante realizaram a reacção com 2-(clorometil)piridina tendo sido obtidos os derivados *N*-substituídos **23a** e **23b**. Demonstraram ainda o carácter quiral destes compostos através de diferentes técnicas espectroscópicas e conseguiram ainda separar os enantiómeros destes derivados *N*-substituídos por HPLC utilizando uma coluna quiral.^{15, 31}



Esquema 7

Como já foi referido, os corróis *N*-substituídos podem ser obtidos através de alquilação com brometos de alquilo na presença de carbonato de potássio. No entanto, quando Koszarna e Gryko³² tentaram usar estas condições para a alquilação do 5,10,15-tris(4-metilfenil)corrol os produtos *N*-alquilados esperados não foram obtidos. Este facto levou-os a desenvolver uma via alternativa para a obtenção destes derivados, que consistiu na condensação de pirrol,



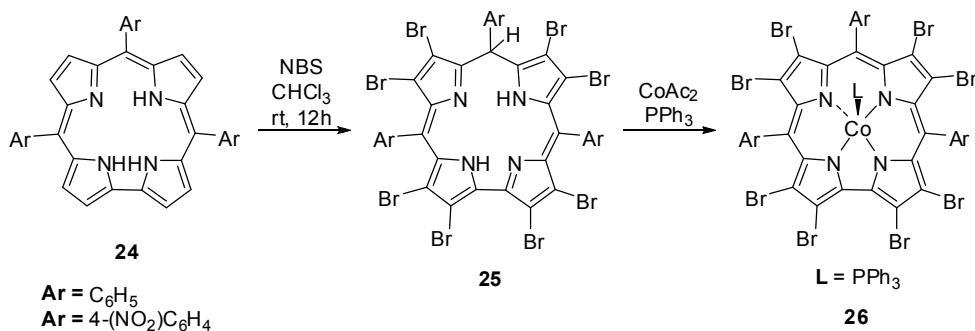
N-alquilpirrol e um aldeído, tendo em 2006 reportado a síntese de *meso*-triarylcorróis N-substituídos (com grupos metilo e benzilo). Os autores referem que não foram detectados corróis com mais do que um substituinte nos átomos de azoto do núcleo do macrociclo, e que também não ocorreu a formação de porfirinas em qualquer das reacções referidas. Este método apresenta a vantagem de permitir a preparação de corróis N-substituídos, para os quais o procedimento de N-alkilação directa do corrol não é eficiente.

1.5.2 – Funcionalização de posições β -pirrólicas de *meso*-triarylcorróis

Enquanto que a funcionalização no interior do macrociclo corrólico foi realizada quer em β -alquil, quer em *meso*-triarylcorróis, a funcionalização das posições periféricas tem sido realizada quase exclusivamente em *meso*-triarylcorróis, recorrendo a reacções típicas de compostos aromáticos, mais concretamente, reacções de substituição aromática electrofílica, tais como, bromação, clorossulfonação, nitração, formilação e carboxilação.¹⁵

A introdução de átomos de bromo nas posições β -pirrólicas tem sido realizada em corróis livres e em metalocorróis. Comparativamente com as *meso*-tetra-arylporfirinas, nos macrociclos corrólicos a bromação é mais difícil de controlar ocorrendo em geral em todas as posições β -pirrólicas.¹⁵

Em 2001, Paolesse *et al.*, na mesma publicação em que reportaram a síntese de *meso*-triarylcorróis em condições modificadas do método de Rothmund, referem também o isolamento do derivado **25** com um rendimento de 58% através da reacção do 5,10,15-trifenilcorrol **24** com um excesso de N-bromosuccinimida (NBS) em clorofórmio à temperatura ambiente, sob a atmosfera de azoto, durante 12 horas (Esquema 8).^{14, 22}



Esquema 8

O espectro de RMN ¹H do composto **25** para além de não apresentar os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons β-pirrólicos, também não apresentava os sinais correspondentes às ressonâncias dos prótons dos grupos NH do interior do anel. Em vez destes surgiu um sinal a um desvio químico de 13 ppm que desaparecia pela adição de uma gota de trietilamina. O espectro de UV-Vis do composto também não apresentava a típica banda Soret, mas sim uma banda de absorção larga. Quando adicionaram TFA verificaram o aparecimento de uma banda de absorção no espectro de UV-Vis com uma forma semelhante a uma banda Soret típica. Estes resultados sugeriram que a conjugação do macrociclo foi interrompida, sendo consistentes com a estrutura proposta para o composto **25**. A adição de TFA induziu a protonação do grupo NH, forçando a aromatização do composto.²²

A reacção foi também realizada com o 5,10,15-tris(4-nitrofenil)corrol, tendo sido obtidos resultados análogos. Realizaram em seguida a complexação de ambos os derivados com acetato de cobalto(II) e trifenilfosfina tendo verificado que ocorre a aromatização do macrociclo com a formação dos respectivos complexos **26**. Quando a reacção de bromação do corrol foi realizada com o corrol complexado, os derivados bromados foram obtidos com melhores rendimentos.¹⁵

Em 2001, Golubkov *et al.* reportou a síntese do derivado octabromado **27** com um rendimento de 85%, por reacção do 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatomanganês(III) com bromo molecular em metanol durante cerca de 12 horas (Figura 9).^{15, 33}

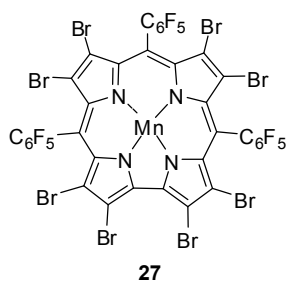
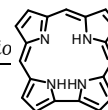


Figura 9 - Estrutura do derivado octabromado obtidos por Golubkov *et al.*.

No presente ano, foi publicado por Nardis *et al.* o primeiro exemplo de um macrociclo corrólico parcialmente bromado, por reacção do complexo de germânio(III) do 5,10,15-trifenilcorrol com bromo molecular em clorofórmio/piridina. Ao fim de duas horas o derivado hexabromado **28** foi isolado com um rendimento de 34% (Figura 10).³⁴

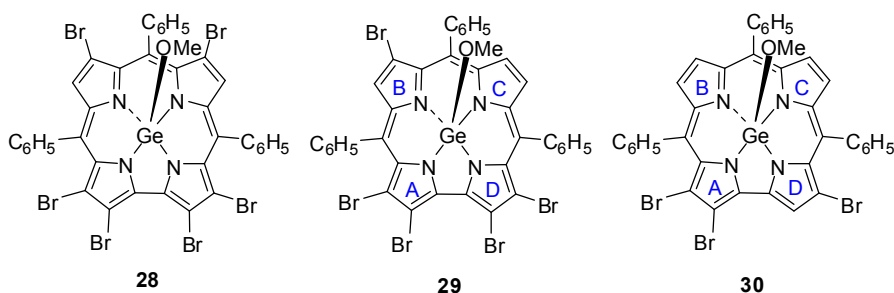


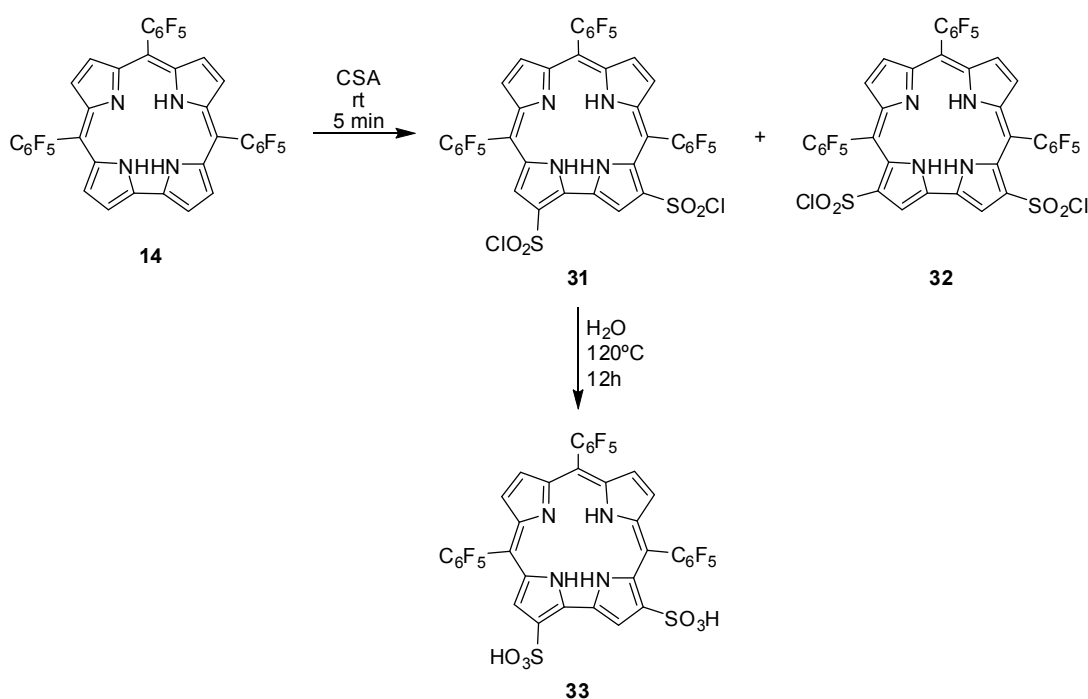
Figura 10 - Estruturas dos derivados bromados obtidos por Nardis *et al.*.

Os autores tentaram obter o derivado octabromado através do aumento da proporção relativa de Br_2 /complexo corrólico. No entanto, verificaram que ocorria bastante decomposição do macrociclo, obtendo-se o derivado hexabromado **28**, o derivado heptabromado, e como composto minoritário o derivado octabromado pretendido. Por redução da proporção de Br_2 /complexo corrólico foi obtido o derivado parcialmente bromado **29** (Figura 10). Concluíram assim que o macrociclo corrólico apresenta elevada reactividade nos pirróis A e D, dada a sua completa bromação mesmo quando foi utilizado uma menor quantidade de Br_2 , podendo no entanto a bromação dos pirróis B e C ser controlada através da quantidade de reagente utilizada. Uma redução mais significativa da proporção de Br_2 origina o derivado **30** (Figura 10).

Uma outra reacção também já explorada para funcionalizar as posições β -pirrólicas de macrociclos corrólicos foi a clorossulfonação.

Gross *et al.* reportaram a reacção do TPFFC **14**, com ácido clorossulfónico, o qual actua simultaneamente como solvente e reagente. A reacção decorreu à temperatura ambiente durante 5 minutos, tendo sido obtidos os isómeros **31** com um rendimento de 96%, e **32** com um rendimento de 4% (Esquema 9).^{35, 36}

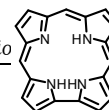
Os autores realizaram em seguida a hidrólise do composto **31** tendo sido obtido o derivado bi-sulfonado **33** com um rendimento de 71% (Esquema 9).^{35, 36}



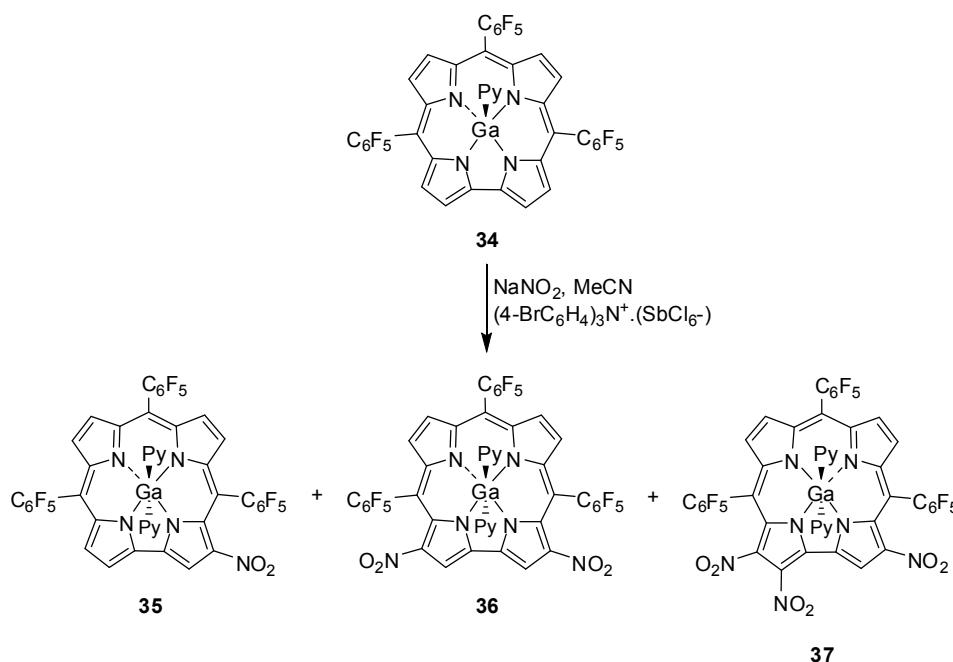
Esquema 9

Na publicação de 2002 de Gross *et al.* é também reportada a nitração nas posições β -pirrólicas do 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina) **34** (GaTPFFC), apresentada no Esquema 10.³⁶

Os autores tentaram inicialmente realizar a reacção de nitração do composto **34** recorrendo a métodos de nitração utilizados com sucesso em *meso*-tetra-arilporfirinas e em alguns dos seus complexos metálicos. No entanto, todas as condições testadas conduziram à decomposição do macrociclo corrólico e a misturas de produtos resultantes de polinitração.³⁶



Desenvolveram então uma abordagem bem sucedida, em que a reacção de nitração foi realizada por tratamento do metalocorrol com NaNO_2 em MeCN seco, tendo a suspensão obtida sido agitada durante 10 minutos sob atmosfera de árgon. Seguidamente, adicionaram hexacloroantimonato de tris(4-bromofenil)amónio $[(4\text{-BrC}_6\text{H}_4)_3\text{N}^+ \cdot (\text{SbCl}_6^-)]$, e mantiveram a agitação durante mais uma hora à temperatura ambiente, tempo ao fim do qual evaporaram o solvente, e procederam à purificação dos produtos obtidos. Definiram as condições para mono-nitração, di-nitração e tri-nitração. Quando foram utilizadas as condições definidas para mono-nitração obtiveram o 3-nitro-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(bis-piridina) **35** (84 %), e o 3,17-dinitro-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(bis-piridina) **36** (9 %) (Esquema 10). Quando foram utilizadas as condições de di-nitração obtiveram o composto **35** com um rendimento de 2%, o composto **36** com um rendimento de 94% e vestígios do 3,17,18-trinitro-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(bis-piridina) **37**. Quando foram seguidas as condições definidas para tri-nitração obtiveram vestígios do composto **35**, o composto **36** foi obtido com um rendimento de 54% e o composto **37** com um rendimento de 27%.³⁶



Esquema 10

É de referir que os três produtos foram obtidos como únicos isómeros, ou seja, foi obtido apenas 1 dos 4 isómeros mono-substituídos possíveis, 1 dos 16 isómeros bi-substituídos possíveis e 1 dos 28 isómeros tri-substituídos possíveis.³⁶

Já no presente ano, Stefanelli *et al.*³⁷ reportaram um estudo mais alargado acerca da reacção de nitração de macrociclos corrólicos, nomeadamente, *meso*-triarilcorróis na forma livre (sem metal), e de β -alquilcorróis. Testaram diferentes métodos de nitração, tendo verificado que apenas quando utilizaram AgNO_2/I_2 como agente nitrante de *meso*-triarilcorróis obtinham o derivado mono-nitrado na posição 3 na forma de complexo de prata.

Um outro grupo que também já foi introduzido nas posições β -pirrólicas de corróis foi o grupo carboxilo. À primeira vista, um derivado formilado seria um excelente precursor para a preparação de derivados corrólicos carboxilados. No entanto, Saltsman *et al.* na sua publicação de 2003, referem que todas as tentativas de transformação de um derivado corrólico formilado no respectivo ácido carboxílico, através de métodos clássicos de oxidação de aldeídos se revelaram infrutíferas.³⁸

Assim, os autores procuraram uma forma alternativa de obter derivados corrólicos carboxilados. Primeiramente, decidiram testar a reactividade do TPFFC **14** com o foscénio mas a reacção ocorreu nos átomos de azoto internos que se encontravam desprotegidos, obtendo-se o composto **38** (Figura 11), que possui um resíduo da *N,N*-dimetilanilina presente no meio reaccional para neutralizar o ácido clorídrico que se deveria libertar no decorrer da reacção.³⁸

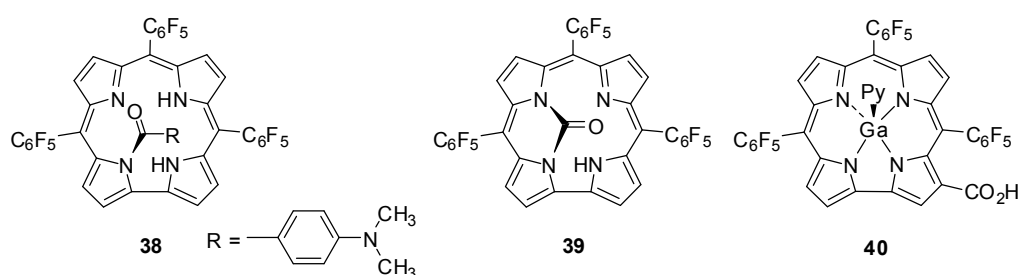
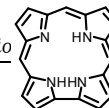


Figura 11 – Estruturas dos compostos durante os estudos de carboxilação.

Os autores conseguiram evitar a formação do composto **38** através da utilização de piridina como base, mas continuou a não ocorrer a introdução de um grupo ácido carboxílico nas posições β -pirrólicas. Em vez disso, formou-se um novo composto quiral, o composto **39**,



com um rendimento bastante elevado, não se tendo verificado a formação do outro isómero possível (reacção nos azotos N-21 e N-24).

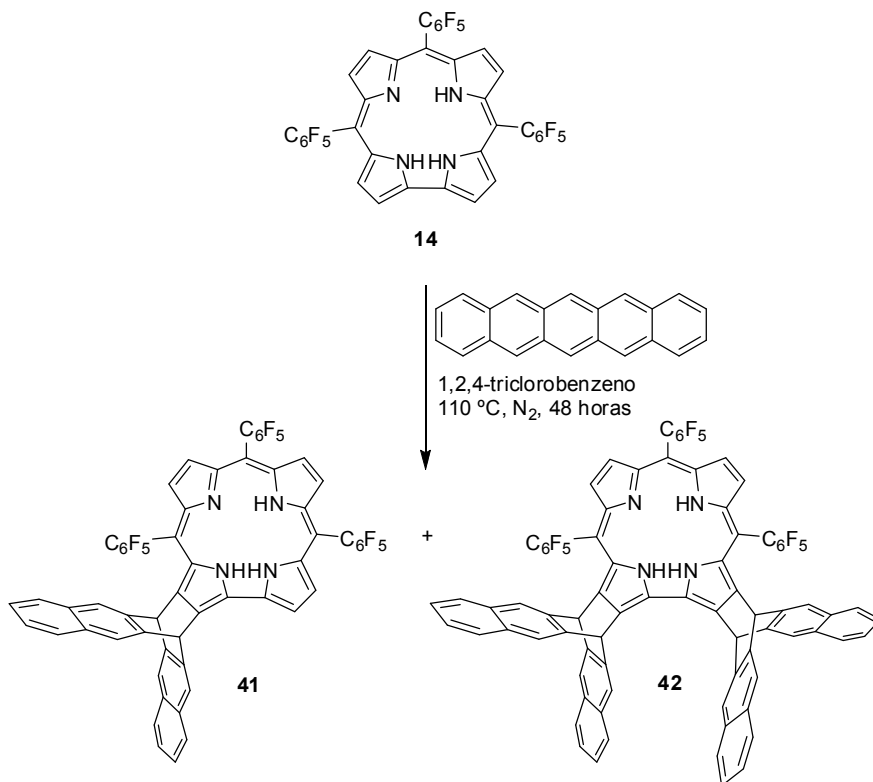
Os mesmos autores decidiram testar em seguida a reacção do GaTPPFC **34** com foscénio. Esta abordagem foi bem sucedida, tendo sido obtido o produto mono-carboxilado **40** com um rendimento de 58%.³⁸

Como pode ser verificado, as reacções descritas para a funcionalização de corróis são reacções de substituição electrofílica aromática. Para além das reacções referidas, existem também descritos estudos envolvendo uma reacção deste tipo, a reacção de formilação. No entanto, estes estudos de formilação serão apresentados posteriormente nesta dissertação, atendendo ao facto de ter sido o grupo de partida para o desenvolvimento deste trabalho.

Uma outra abordagem que está a ser explorada na funcionalização de posições β -pirrólicas envolve reacções de cicloadição.

A possibilidade de corróis poderem actuar como dienófilos em reacções de Diels-Alder foi descrita pela primeira vez em 2004 pelo Grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro³⁹. Nesses estudos foi utilizado o pentaceno como dieno, e esse trabalho surgiu na sequência de trabalhos publicados anteriormente pelo mesmo grupo que demonstrou que os macrociclos porfirínicos podem participar quer em reacções de Diels-Alder,⁴⁰ quer em reacções de cicloadição 1,3-dipolares. Este é um novo e promissor método para funcionalizar macrociclos. Tendo em conta as semelhanças estruturais existentes entre corróis e porfirinas, tentaram verificar se os corróis se comportavam da mesma forma que as porfirinas.³⁹

Quando a reacção foi realizada em 1,2,4-triclorobenzeno à temperatura de 110 °C, sob atmosfera de azoto e durante 2 dias, utilizando 1 equivalente de pentaceno, foi recuperado o corrol de partida (31%), e foram isolados o mono-aducto **41** com um rendimento de 26%, e o bis-aducto **42** com um rendimento de 1% (Esquema 11).³⁹



Esquema 11

Nesses estudos, os autores, tentaram induzir a formação do bis-aducto **42** realizando a reacção de cicloadição a uma temperatura de 200 °C durante 6 horas, utilizando 2 equivalentes de pentaceno. Nestas condições, para além do mono-aducto **41** (23%) e do bis-aducto **42** (6%), foi obtido um novo composto **43** com um rendimento de 13%, o qual foi obtido por reacção de cicloadição [4+4] seguida de desidrogenação (Figura 12).³⁹

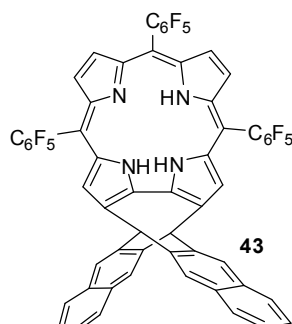
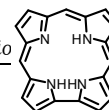


Figura 12 - Estrutura do mono-aducto obtido por cicloadição [4+4].



Quando os autores tentaram estender a reacção a um outro dienófilo, o antraceno, para além de obterem o correspondente cicloaducto de Diels-Alder, obtiveram dois produtos, cuja análise por espectrometria de massa sugeriu tratarem-se de estruturas de tipo diméricas. Procederam à optimização da reacção de dimerização, a qual foi realizada na ausência de antraceno e num pequeno volume de solvente, tendo desta forma aumentado o rendimento de obtenção dos três produtos diméricos apresentados na Figura 13.⁴¹

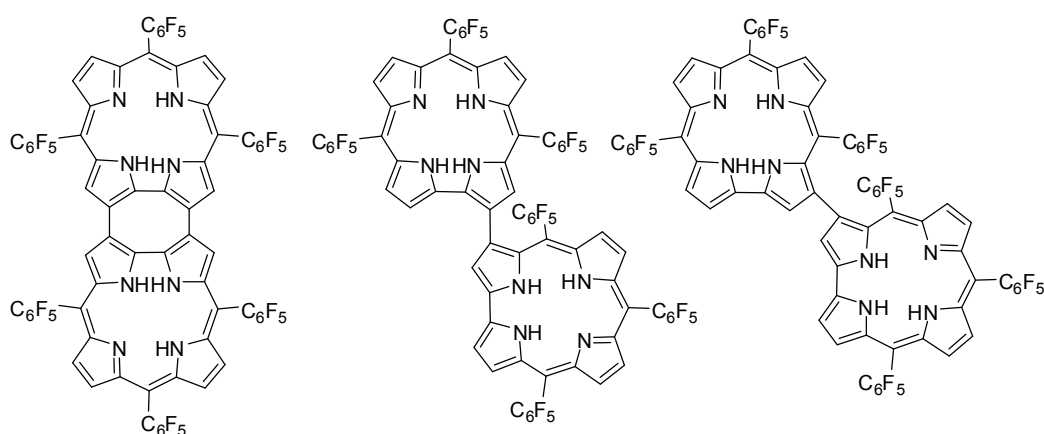


Figura 13 - Estruturas dos três dímeros corrólicos obtidos por Barata *et al.*.

Quase em simultâneo foi publicado por Hiroto *et al.*⁴² um estudo em foi obtido um mesmo dímero dos três compostos diméricos reportados por Barata *et al.*⁴¹, mais concretamente o primeiro (possui um anel ciclooctatetraeno) apresentado na Figura 13. Para além deste, obtiveram um segundo composto dimérico em que as duas unidades corrólicas se encontram ligadas pela posição 2 de cada uma das unidades. No entanto, estes foram obtidos através de um método diferente daquele descrito por Barata *et al.*,⁴¹ iniciando-se com o derivado borilado do TPFFC 14, que por reacção de acoplamento catalisada por paládio, usando cloroacetona como oxidante, permitiu obter o dímero em que as unidades corrólicas se encontram unidas pelas posições 2. Em seguida, a oxidação com DDQ e posterior redução com boro-hidreto de sódio permitiu obter o derivado dimérico que possui um anel ciclooctatetraeno.

1.6 – Aplicações

Apesar da grande similaridade entre corróis e porfirinas, a química dos corróis permaneceu por desenvolver durante décadas, principalmente devido a obstáculos relativos aos seus métodos de síntese. O aperfeiçoamento dos métodos de síntese de corróis permitiu uma maior acessibilidade a estes compostos, possibilitando o desenvolvimento de estudos com o objectivo de avaliar as suas potencialidades em áreas onde os análogos porfirínicos já provaram ser eficientes, como é o caso da catálise, medicina, sensores, células solares, entre outras.⁴³

A área da catálise é aquela onde mais estudos envolvendo corróis têm sido publicados. A primeira aplicação de corróis foi proposta em 1999 por Gross *et al.*, precisamente na área da catálise.⁴⁴

Têm sido reportados estudos de catálise oxidativa, mais concretamente, hidroxilação de alcanos por iodosilbenzeno, hidroperoxidação de alcanos por oxigénio singuleto, epoxidação e sulfoxidação, e estudos de catálise redutiva, nomeadamente de oxigénio, dióxido de carbono e de espécies reactivas de oxigénio. Foram também publicados estudos envolvendo macrociclos corrólicos de catálise de transferência de grupos, designadamente, ciclopropanações (transferência de carbenos para alcenos), inserções C-H de carbenos, inserções N-H de carbenos e aziridinações (transferência de nitreno para alcenos).⁴³

No que diz respeito a aplicações no campo da medicina, tendo em conta o amplo estudo a que porfirinas e seus derivados têm sido sujeitos, em comparação com os dedicados aos corróis e seus derivados, é fácil compreender que a sua aplicação em Medicina seja bastante mais comum que a utilização destes últimos.

Em 2000, Aviezer *et al.* reportaram um estudo onde avaliaram a actividade de vários derivados porfirínicos e do derivado corrólico **44** (Figura 14), como inibidores dos genes responsáveis pela proliferação e diferenciação de células endoteliais, verificando que o derivado corrólico foi cerca de dez vezes mais activo *in vitro* e 5 vezes mais potente *in vivo* que a porfirina padrão utilizada. Desta forma, os resultados sugerem que os corróis podem ser considerados como potenciais inibidores do crescimento de células tumorais.^{43, 45}

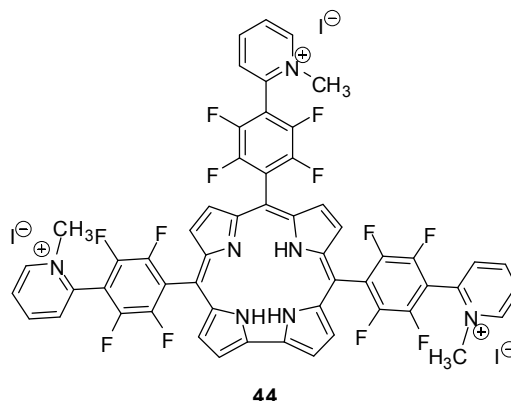
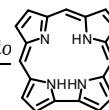


Figura 14 - Estrutura do derivado corrólico testado no estudo de Aviezer *et al.*.

Em 2006, Chang *et al.* publicaram um *proceeding*^a onde referem a síntese de dez fotossensibilizadores do tipo corrol (*trans*-A₂B e A₃) com diferentes grupos funcionais, os quais foram analisados tendo como objectivo a sua aplicação em terapia fotodinâmica. Foi medida a fototoxicidade dos diferentes corróis em células de carcinoma nasofaríngeo humano, tendo os resultados demonstrado que os corróis contendo apenas um grupo substituinte hidroxifenilo são os que apresentam a mais alta actividade de entre os diferentes derivados corrólicos testados.⁴⁶

Em 2004, Mahammed *et al.*⁴⁷ reportaram que o derivado corrólico bis-sulfonado **33** e os correspondentes complexos de gálio(III) e manganês(III), se ligam fortemente à albumina presente no soro humano, formando conjugados não covalentes, e que estes mantêm as propriedades características dos corróis. Tendo por base este estudo, em 2006, Agadjanian *et al.*⁴⁸ verificaram que os mesmos derivados corrólicos acoplam com proteínas de origem viral e que estes conjugados entram em células de cancro de mama, apresentando toxicidade considerável para as mesmas.

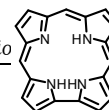
Têm também sido publicados estudos em que os macrociclos corrólicos são utilizados como sensores não ópticos e ópticos. Nestes últimos, a ligação do analito ao receptor do sensor provoca uma variação das propriedades ópticas desse mesmo receptor, a qual pode ser detectada, por exemplo, por estudos de fluorescência.⁴⁹

^a Não foi possível consultar o *proceeding*, baseando-se a informação aqui referida no resumo disponível *online*. Foi solicitado via e-mail ao autor uma cópia do referido *proceeding*. No entanto, até ao dia de hoje não foi recebida qualquer resposta.

Relativamente a sensores não ópticos, Barbe *et al.*^{43, 50, 51} estudaram a afinidade do monóxido de carbono a corróis complexados com cobalto(III), e verificaram que estes coordenam com o monóxido de carbono e não com o oxigénio. A selectividade e propriedades apresentadas permitem a utilização destes complexos de cobalto(III) como sensores de monóxido de carbono. Zhang *et al.*,⁵² em 2006, publicaram um estudo reportando a preparação de um novo eléctrodo altamente selectivo para Ag(I) utilizando o TPFFC **14** como material electroactivo. Verificaram que o eléctrodo não sofre interferências duma grande diversidade de catiões mono, bi e trivalentes. O sensor baseado no TPFFC **14** apresentou uma melhor resposta que o sensor análogo preparado com a *meso*-tetrafenilporfirina, possuindo ainda como vantagem o facto de quando não em uso, poder ser conservado numa solução tampão de AcOH/NaOAc (pH 6,00) no escuro, sendo estável durante várias semanas.⁴³

Relativamente a sensores ópticos, os corróis têm suscitado bastante interesse, nomeadamente, como material sensível de sensores de pH, dado que podem existir em três estados de protonação diferentes, os quais possuem intensidades de fluorescência bastante diferentes. Tendo por base esta ideia, em 2005, Li *et al.*⁵³ reportaram a preparação de um novo corrol, o 10-(4-aminofenil)-5,15-bis(2,4,6-trimetilfenil)corrol, tendo utilizado o mesmo como fluoróforo num sensor químico óptico de pH. A resposta do sensor baseada na alteração da fluorescência do corrol com base nos múltiplos passos de protonação e desprotonação. A intensidade de fluorescência da membrana do sensor diminui com a diminuição do pH, sendo este facto atribuído à protonação do corrol. Com o aumento da concentração em iões H⁺, os átomos de azoto do interior do macrociclo são protonados, o que destrói o sistema de duplas ligações conjugadas resultando numa significativa supressão de fluorescência. A resposta fornecida pelo sensor preparado com 10-(4-aminofenil)-5,15-dimesitilcorrol foi significativamente maior que a do sensor análogo preparado com *meso*-tetrafenilporfirina.⁴³

Num outro estudo, publicado em 2006 por He *et al.*,⁵⁴ o TPFFC **14** foi usado como fluoróforo num sensor químico para mercúrio(II). O sensor demonstrou selectividade para com o mercúrio(II), ocorrendo uma ligeira interferência quando está presente no meio prata(I), e melhores resultado que o sensor preparado com a *meso*-tetrafenilporfirina também testado. Apresenta, uma resposta linear numa maior gama de concentrações, e menores tempos de resposta. Para além disso, apresenta como vantagem a sua fácil regeneração através da simples lavagem da mesma com uma solução tampão (AcOH/AcONa) após cada medição, ao contrário



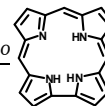
do sensor preparado com a porfirina, que necessita de uma lavagem com uma solução acídica e só depois com a solução tampão.⁴³

A aplicação de corróis como material fotossensível de células solares é área de aplicação mais recente. As células solares são estruturas que convertem de forma eficiente a energia solar em electricidade, pelo que tendo em conta os problemas ambientais que cada vez mais nos afectam nos dias de hoje começam a ser objecto de estudos. Em 2006, foi publicado por Walker *et al.*⁵⁵ um estudo em que foram testados o corrol bis-sulfonado **33** e os correspondentes complexos de estanho(III) e gálio(III) como materiais fotossensíveis de células solares, e os resultados foram comparados com o derivado de ruténio(II)(bis-piridina). Este complexo é actualmente o mais utilizado e que permite as eficiências mais elevadas de conversão de energia solar em electricidade. Foi demonstrado que o corrol bis-sulfonado na forma livre e o correspondente complexo de gálio(III) permitem eficiências de aproximadamente metade da obtida com o derivado de ruténio(II)(bis-piridina), enquanto que o complexo de estanho(III) apresenta uma eficiência muito menor. Desta forma, demonstraram que corróis com determinados padrões de substituição podem ser utilizados como materiais fotossensíveis de células solares.⁴³

Como já foi referido, a química dos corróis não se encontra tão desenvolvida quanto a química das porfirinas, pretendendo-se com este trabalho dar um contributo para o estudo dos corróis, em particular da sua reactividade. Em seguida, será apresentado o trabalho desenvolvido, o qual envolve a funcionalização de corróis através de reacções de cicloadição 1,3-dipolar a partir de um derivado corrólico formilado.

CAPÍTULO II

Funcionalização de *meso*-triarilcorróis *via* reacções de cicloadição



2.1 – Considerações gerais

Os estudos relacionados com a química dos macrociclos tetrapirrólicos têm por objectivo não só desenvolver estratégias e métodos de síntese destes compostos, mas também meios para os transformar, modelando-os, bem como às suas propriedades, às mais diversas áreas a que se pretendem aplicar. Neste contexto, as reacções de cicloadição têm revelado ser ferramentas importantes na introdução de modificações nos macrociclos tetrapirrólicos.

Em trabalhos anteriores do grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro foi demonstrado que as porfirinas podem participar em reacções de Diels-Alder^{40, 56, 57} e de cicloadição 1,3-dipolar,⁵⁸⁻⁶¹ gerando clorinas, bacterioclorinas e isobacterioclorinas. Recentemente, e como já foi referido, o grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro estendeu este estudo aos corróis, e demonstrou que também estes podem participar em reacções de Diels-Alder e de cicloadição térmica [4+4].³⁹

Foram também publicados pelo grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro⁶² e por Drovetskaya *et al.*⁶³ estudos envolvendo reacções de cicloadição 1,3-dipolar de uma porfirina formilada, que foi usada como precursor de um ileto de azometino gerado por reacção com *N*-metilglicina. Este ileto reagiu em seguida com um conjunto de dipolarófilos tendo sido obtidos os correspondentes derivados porfirínicos β -substituídos.

Neste trabalho, pretendemos utilizar *meso*-triarilcorróis como precursores de 1,3-dipolos, mais precisamente de iletos de azometino, em reacções de cicloadição com diversos dipolarófilos, para assim gerar corróis β -substituídos.

Assim, considera-se importante rever alguns aspectos relativos a este tipo de transformações.

As reacções de cicloadição têm revelado ser ferramentas importantes para a execução de algumas transformações de compostos orgânicos, resultando na formação de um novo anel a partir das moléculas de dois reagentes. De uma maneira geral, estas reacções envolvem um mecanismo concertado implicando um único estado de transição, ou seja, não existem intermediários na transformação dos reagentes nos aductos. Os dois exemplos mais importantes deste tipo de reacções são as reacções de Diels-Alder e as reacções 1,3-dipolares.⁶⁴

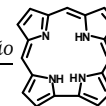
A reacção de Diels-Alder é uma das reacções mais conhecidas da área de química orgânica, e tem sido extensamente utilizada na construção de anéis de seis lados. Dado o seu potencial para criar ligações carbono-carbono, carbono-heteroátomo e heteroátomo-heteroátomo, é uma reacção muito versátil para a construção de sistemas macrocíclicos e policíclicos, podendo criar em alguns casos até quatro novos centros quirais.⁶⁵

A reacção de Diels-Alder clássica é uma reacção de cicloadição que ocorre entre um dieno conjugado e um segundo componente, denominado dienófilo, o qual possui uma ligação dupla ou tripla, formando duas novas ligações σ à custa de duas ligações π dos reagentes, originando um anel de seis lados. A reacção neste caso é classificada como uma cicloadição [4+2], em que os algarismos identificam o número de electrões π com que cada uma das duas espécies envolvidas participa no rearranjo electrónico que origina o anel de seis lados. Esta reacção pode ocorrer de forma inter ou intramolecular.^{64,66}

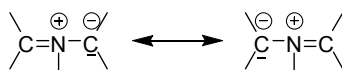
A cinética das reacções de Diels-Alder é fortemente influenciada pelo carácter dador ou sacador de electrões dos substituintes do dieno e do dienófilo. Grupos dadores de electrões como substituintes de dienos aceleram a reacção com dienófilos que possuem grupos sacadores de electrões, sendo a reacção denominada de reacção de Diels-Alder com demanda normal de electrões. Entre os dienófilos mais reactivos encontram-se as quinonas, anidrido maleico e nitroalcenos. Caso o carácter dador ou sacador do dieno e dienófilo seja o inverso, a reacção é denominada de reacção de Diels-Alder com demanda inversa de electrões.^{64,66}

As reacções de cicloadição 1,3-dipolar diferem das reacções de Diels-Alder no facto de a espécie envolvida na reacção que possui os quatro electrões π apresentar apenas 3 átomos. Esta espécie é designada por 1,3-dipolo, e tem um sistema de electrões π com o mesmo número de electrões que um carbanião alílico. O segundo reagente envolvido na reacção de cicloadição 1,3-dipolar possui uma ligação dupla ou tripla, e é designado de dipolarófilo.⁶⁴ As reacções de cicloadição 1,3-dipolar são também reacções do tipo [4+2], dado que ocorrem através de um estado de transição que envolve quatro electrões π do 1,3-dipolo e dois electrões π do dipolarófilo, à semelhança das reacções de Diels-Alder.^{64, 66}

Os 1,3-dipolos podem ter diferentes características e ser preparados de diferentes formas. Um dos tipos de 1,3-dipolos mais reactivos e versáteis são os iletos de azometino, tendo sido este o tipo de 1,3-dipolo explorado neste trabalho.⁶⁷

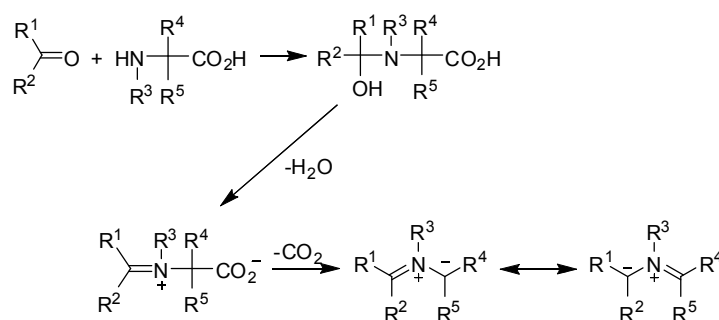


As reacções de cicloadição 1,3-dipolar de iletos de azometino são uma ferramenta versátil e eficiente para a construção de anéis heterocíclicos de 5 lados com azoto. Os iletos de azometino são dipolos do tipo anião alílico, que possuem os quatro electrões π deslocalizados através da unidade de três átomos C-N-C (Esquema 12).^{67, 68}



Esquema 12

Por serem espécies extremamente instáveis, estes 1,3-dipolos são geralmente gerados *in situ* na presença do respectivo dipolarófilo, estando descritos na literatura vários métodos para a sua preparação. Um desses métodos é através da condensação de compostos de carbonilo com α -aminoácidos (Esquema 13), em que o ataque do grupo terminal amino ao composto de carbonilo gera a imina que, por descarboxilação, dá origem ao respectivo ileto de azometino. Este método apresenta como principais vantagens a utilização de materiais de partida comercialmente disponíveis e de baixo custo, para além de a reacção ser realizada num único passo e sob condições neutras, permitindo assim a utilização de uma grande variedade de dipolarófilos.^{66, 68}



Esquema 13

Como já foi referido, até ao momento existe apenas um estudo na literatura reportando reacções de cicloadição envolvendo macrociclos corrólicos. Trata-se de um estudo do grupo Química Orgânica da Universidade de Aveiro³⁹ reportando reacções de Diels-Alder, em que o macrociclo corrólico é utilizado como componente 2π , e de cicloadição térmica [4+4]. Até ao

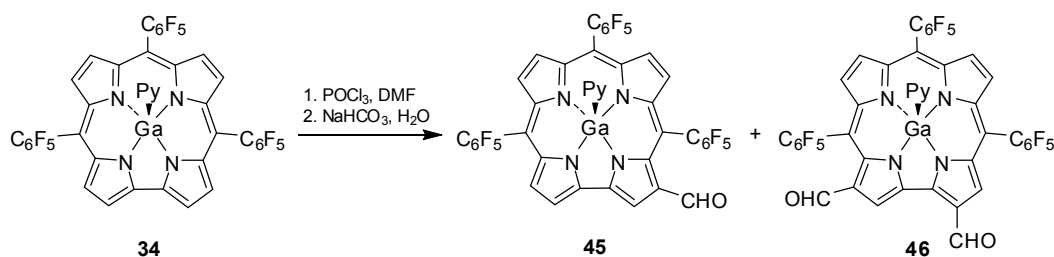
momento não existem publicados estudos de cicloadição 1,3-dipolar envolvendo macrociclos corrólicos, para além dos resultados apresentados neste trabalho.

Visando a preparação do ileto de azometino corrólico foi necessário introduzir um grupo aldeído numa posição β -pirrólica do macrociclo. Este poderá depois de convertido no correspondente ileto reagir posteriormente com o dipolarófilo seleccionado. Em seguida, são apresentadas algumas considerações gerais relativas à formilação de macrociclos corrólicos, sucedendo-se a descrição do trabalho experimental que permitiu obter o derivado formilado.

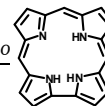
2.2 – Estudos de formilação de *meso*-triarilcorróis

Existem algumas publicações reportando estudos de formilação de corróis, quer de posições *meso*⁶⁹ quer de posições β -pirrólicas. No entanto, dado que neste trabalho se pretende funcionalizar *meso*-triarilcorróis, apenas nos debruçámos sobre estudos de formilação de posições β -pirrólicas, existindo até ao momento apenas duas publicações referentes à formilação de corróis nessas posições.^{30, 36}

A primeira, foi publicada em 2002 por Saltsman *et al.*³⁶ reportando um estudo de formilação do GaTPFFC **34**, através das condições de Vilsmeier. Neste caso, o reagente de Vilsmeier é preparado por reacção de DMF com cloreto de fosforilo sob atmosfera de azoto, sendo depois adicionado ao GaTPFFC **34**. Em seguida, é realizada a hidrólise do derivado imina com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio durante cerca de 12 horas, tendo sido obtido o 3-formil-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina) **45** (3-CHO-GaTPFFC) e o 2,17-diformil-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina) **46** (2,17-(CHO)₂-GaTPFFC) (Esquema 14).



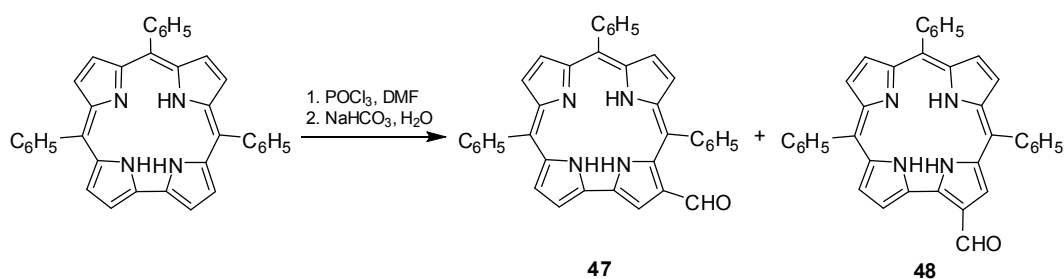
Esquema 14



Nesse estudo, foram definidas as condições para a obtenção de derivados mono-formilado e bi-formilado. Quando foram utilizadas as condições definidas para a mono-formilação, o composto **45** foi obtido com um rendimento de 87% e o composto **46** com um rendimento de 4%. Quando foram utilizadas as condições para a bis-formilação o composto **45** foi obtido com um rendimento de 15% e o composto **46** com um rendimento de 64%.³⁶

Os mesmos autores referem ainda que a reacção não prossegue para além da bis-formilação, nem mesmo quando utilizaram um grande excesso de reagente de Vilsmeier, e que a selectividade da reacção de formilação do GaTPFFC **34** é muito elevada, uma vez que os dois produtos formilados foram obtidos como isómeros únicos, isto é, foi obtido apenas 1 dos 4 isómeros mono-substituídos possíveis, e apenas 1 dos 16 isómeros bi-substituídos possíveis de serem obtidos.^{15, 36}

Em 2003, Paolesse *et al.* reportaram a formilação de Vilsmeier do 5,10,15-trifenilcorrol não complexado, tendo obtido como produto maioritário o 3-formil-5,10,15-trifenilcorrol **47**, com um rendimento de 58%, e o isómero 2-formil-5,10,15-trifenilcorrol **48** em quantidades vestigiais (Esquema 15).³⁰



Esquema 15

Os autores referem ainda a obtenção de um produto mais polar (rendimento de 15%), o qual se tornava o composto maioritário (rendimento de 60%) quando o reagente de Vilsmeier era preparado usando um excesso de DMF. Nestas condições o derivado **47** é obtido com um rendimento de apenas 3%. Esse composto mais polar foi identificado como sendo o derivado corrólico **49**, que possui no interior do macrociclo dois carbonos saturados ligados aos quatro átomos de azoto (Figura 15). Os autores sugeriram que um grande excesso de DMF pode conduzir, em parte, à formação do anião corrólico, o qual é atacado pelo reagente de Vilsmeier,

seguindo-se a reacção do macrociclo com mais uma molécula de reagente de Vilsmeier formando-se assim o derivado **49**.³⁰

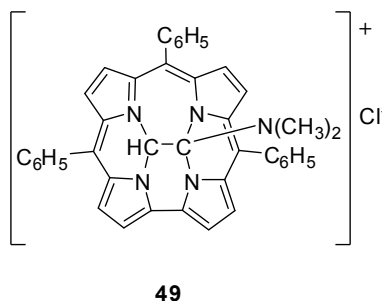
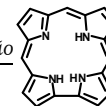


Figura 15 – Estrutura do composto maioritário obtido quando o reagente de Vilsmeier foi preparado usando um excesso de DMF.

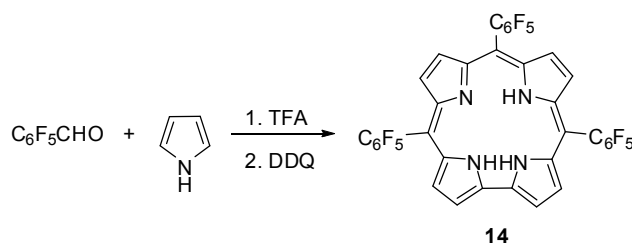
Tendo em conta os dois estudos de formilação referidos, optou-se por preparar o derivado formilado necessário para o prosseguimento deste trabalho através do método descrito por Saltsman *et al.*³⁶ Este método apresenta algumas vantagens, nomeadamente, usar como composto de partida o GaTPFFC **34**, complexo preparado de forma quantitativa a partir do TPFFC **14**. Este corrol, por sua vez, é sintetizado de forma fácil, rápida e com rendimento satisfatório. Uma outra vantagem é a de se obter o derivado formilado com um rendimento elevado, dado que a complexação do TPFFC **14** com gálio(III) activa o macrociclo para a substituição electrófila, previne a protonação dos grupos NH do interior do anel nas condições ácidas e minimiza a formação de produtos com origem em reacções com os grupos NH do interior do macrociclo.³⁰ Um outro aspecto também importante encontra-se relacionado com o facto de o TPFFC **14** possuir três grupos pentafluorofenilo, o que facilita a caracterização por RMN ¹H dos novos produtos sintetizados.

2.3 – Formilação do 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina)

Tendo-se definido o método de formilação para a obtenção do derivado corrolíco β-formilado pretendido, foi necessário preparar o TPFFC **14** e o correspondente complexo de gálio(III) **34**.

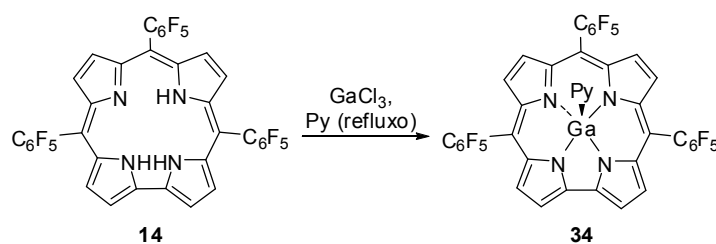


O TPFFC **14** foi preparado por condensação de pirrol e pentafluorobenzaldeído, catalisada por TFA, seguida de oxidação com DDQ e purificação, de acordo com o procedimento descrito por Koszarna *et al.* (Esquema 16), sendo obtido com um rendimento de 12 %.²⁵



Esquema 16

O GaTPFFC **34** foi preparado de forma quantitativa por reacção do TPFFC **14** com GaCl_3 em piridina seca a refluxo, seguindo o procedimento descrito por Saltsman *et al.* (Esquema 17).¹⁶



Esquema 17

O procedimento adoptado para a reacção de formilação de Vilsmeier envolveu a preparação do reagente de Vilsmeier por reacção de cloreto de fosforilo a DMF sob atmosfera de azoto, seguindo-se a adição gota-a-gota do reagente de Vilsmeier a uma solução do complexo corrólico de gálio(III) a formilar em diclorometano. A adição foi realizada durante cerca de 2 minutos e a reacção decorreu à temperatura ambiente durante 5 minutos. Seguiu-se a hidrólise com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio durante a noite. Após a hidrólise, a mistura reaccional foi lavada com água destilada, e a fase orgânica extraída com diclorometano, e depois seca por sulfato de sódio anidro. Em seguida, analisou-se a fase orgânica por tlc e verificou-se a existência de três produtos principais de cor verde e não de

apenas dois como esperado e referido por Saltsman *et al.*³⁶ Procedeu-se à purificação da mistura reaccional por TLC preparativa e isolaram-se as 3 fracções indicadas na Figura 16.

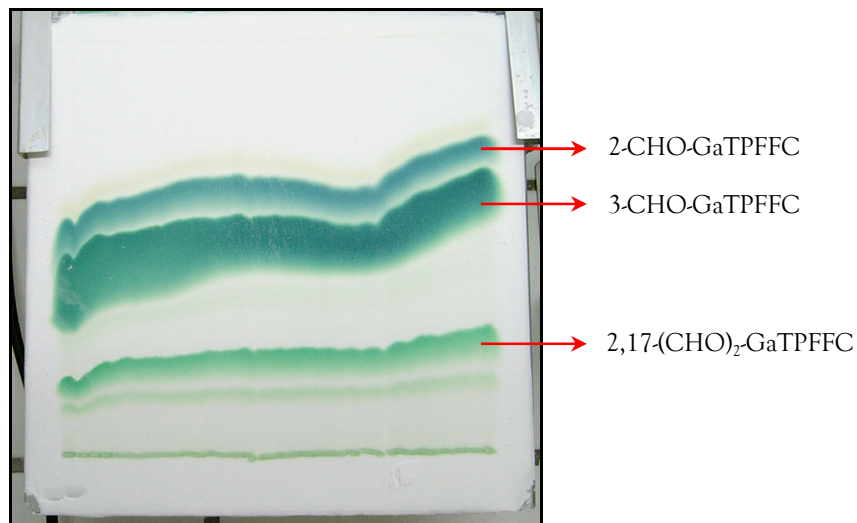


Figura 16 – Fotografia de uma placa de TLC preparativa em que se realizou a purificação da reacção de formilação.

O produto com menor R_f e o produto maioritário de R_f intermédio foram obtidos com rendimentos de 4% e de 70%, respectivamente. Após análise por MALDIMS e por RMN ^1H revelaram tratar-se dos derivados esperados bi-formilado 2,17-(CHO)₂-GaTPFFC **46** e mono-formilado 3-CHOGaTPFFC **45**. A identificação do produto com maior R_f obtido será abordada posteriormente neste trabalho.

Relativamente ao derivado 3-CHO-GaTPFFC **45**, e apesar de ser um composto já caracterizado e descrito na literatura,³⁶ decidiu-se apresentar o seu espectro de RMN ^1H , uma vez que este é o precursor dos novos produtos sintetizados neste trabalho. Assim, o espectro de RMN ^1H dos novos compostos, no que diz respeito à unidade corrólica, apresenta na maioria dos casos os mesmos sete sinais referentes à ressonância aos prótons β -pirrólicos, com multiplicidade e desvios químicos semelhantes aos do seu precursor. Desta forma, os espectros de RMN ^1H dos novos compostos serão discutidos sem aprofundar as atribuições relativas à unidade corrólica.

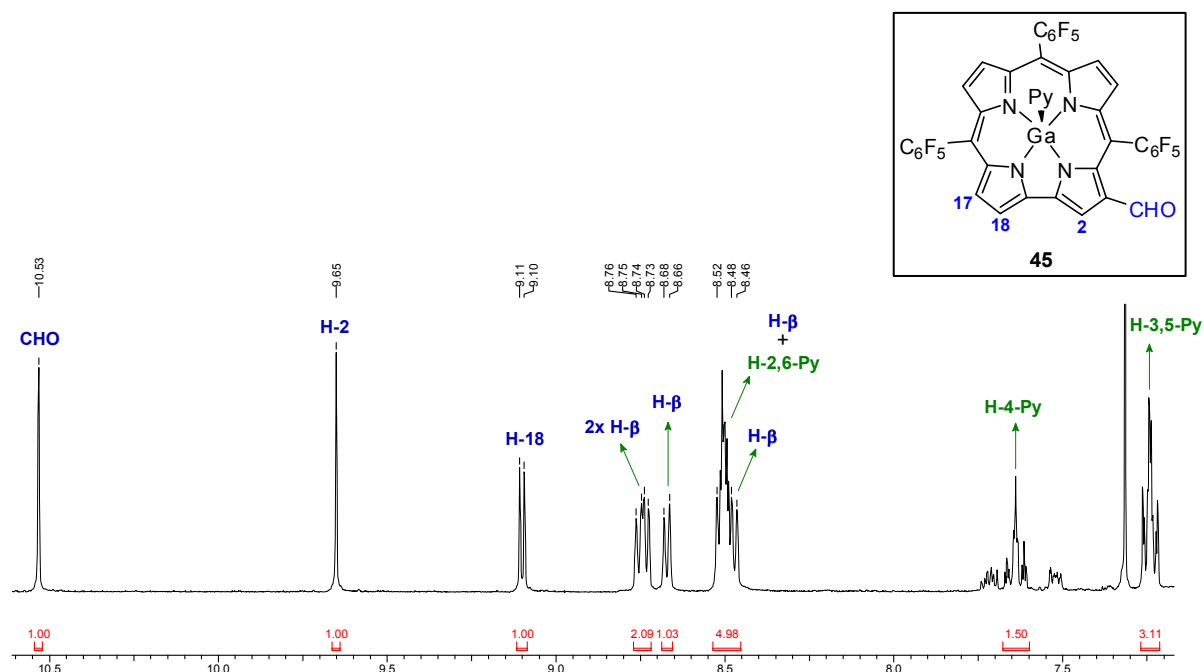
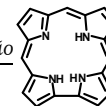


Figura 17 - Expansão do espectro de RMN ^1H do 3-CHO-GaTPFFC **45**.

Importa também referir que o espectro de RMN ^1H do 3-CHO-GaTPFFC **45** apresentado (Figura 17), tal como os dos outros compostos sintetizados neste trabalho, foi realizado em clorofórmio deuterado com adição de algumas gotas de piridina deuterada. Tal adição deveu-se ao facto de se ter verificado que a adição de piridina deuterada permitia aumentar a solubilidade do composto em análise e desta forma aumentar a resolução do espectro. Ao realizar essa adição, verifica-se que a piridina não deuterada, que os derivados corrólicos sintetizados possuem inicialmente como ligando axial do ião de gálio(III), é substituída pela piridina deuterada adicionada, passando a primeira a existir no solvente. Desta forma, passam a surgir no espectro de RMN ^1H os sinais correspondentes à ressonância dos prótons da piridina não deuterada a δ 7,38, 7,75 e 8,58 ppm (típico da piridina livre) referentes à ressonância dos prótons *meta*, *para* e *orto*, respectivamente. Quando a mesma piridina se encontra como ligando axial do ião de gálio(III), os sinais referentes aos prótons *meta*, *para* e *orto* surgem a δ 4,79, 6,40, e 7,07 ppm. Assim, no espectro apresentado na Figura 17, são indicados os sinais correspondentes à ressonância dos prótons da piridina não deuterada, a qual não faz parte da estrutura do composto em análise, dado que foi substituída pela piridina deuterada adicionada.

Importa ainda referir que, apesar de todos os cicloaductos sintetizados neste trabalho terem sido analisados por RMN ^{19}F , dado que os anéis de pentafluorofenilo não estiveram envolvidos nas reacções realizadas ao longo deste trabalho, o perfil dos espectros de RMN ^{19}F mantém-se semelhante ao espectro do seu precursor, o 3-CHO-GaTPFFC **45**. Assim, não será discutida a análise realizada por esta técnica, constando, no entanto, a informação na caracterização completa dos cicloaductos que se encontra no ponto 2.6 – Parte experimental).

Durante estes estudos foi ainda possível obter por cristalização lenta, a partir de éter etílico, cristais com características adequadas para os primeiros estudos por difracção de Raio X deste composto, os quais permitiram confirmar a estrutura do 3-CHO-GaTPFFC **45** (Figura 18).

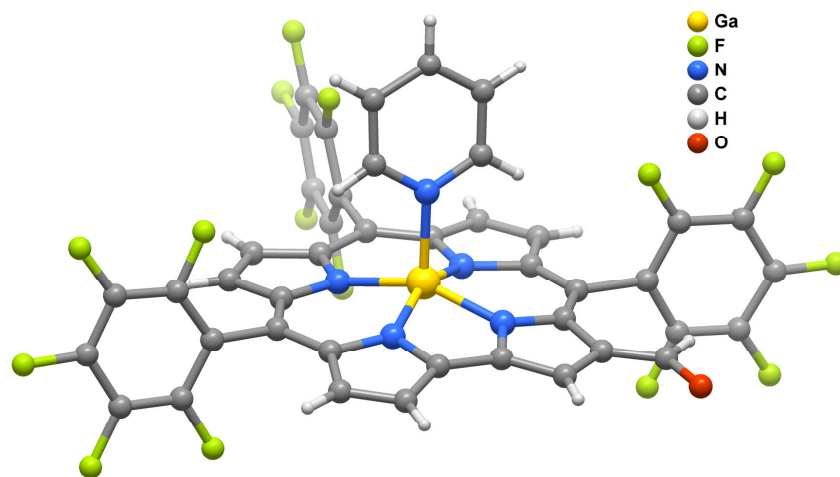


Figura 18 - Unidade molecular presente na estrutura cristalina do 3-CHO-GaTPFFC **45**.

Foi também obtida, como já foi referido, uma terceira fracção de maior R_f . Esta foi obtida com um rendimento de 17%, e foi identificada recorrendo a estudos de RMN mono e bidimensionais, nomeadamente, ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC e NOESY como sendo o derivado 2-CHO-GaTPFFC **50** (Figura 19).

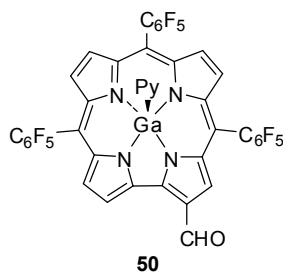
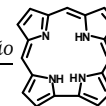


Figura 19 – Estrutura do 2-CHO-GaTPFFC.

A análise do espectro de MALDIMS do composto **50**, revelou um pico de ião molecular $[M]^{+•}$ a m/z 890, valor idêntico ao obtido para o derivado 3-CHO-GaTPFFC **45**. Este facto sugeriu que o composto deveria ser um derivado corrólico mono-formilado, mas numa posição que não a 3.

O espectro de RMN ^1H (Figura 20) deste composto revelou algumas semelhanças com o espectro de RMN ^1H do 3-CHO-GaTPFFC **45** (Figura 17). Apresenta dois sinais na forma de singuleto a δ 9,08 e 11,23 ppm e seis outros sinais na forma de duplete a δ 8,46, 8,51, 8,71, 8,747, 8,749 e 9,52 ppm. No entanto, estes sinais surgem a desvios químicos significativamente diferentes. Os dois sinais na forma de singuleto correspondem à ressonância do protão do grupo CHO e do protão H-3, e os seis sinais na forma de duplete à ressonância dos restantes seis protões β -pirrólicos.

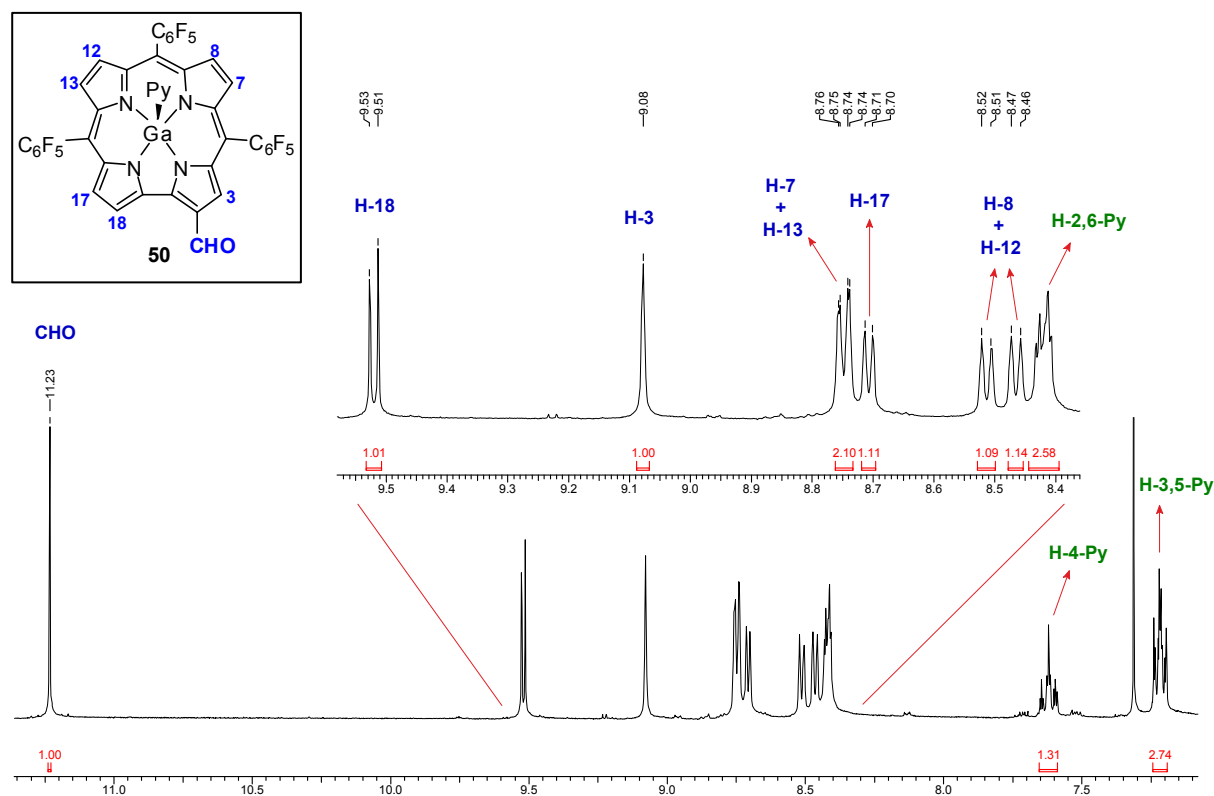


Figura 20 - Expansão do espectro de RMN ^1H do 2-CHO-GaTPFFC 50.

A existência de um sinal a δ 187,6 ppm no espectro de RMN ^{13}C do 2-CHO-GaTPFFC 50 indica a existência de um grupo carbonilo. O sinal na forma de singuleto a δ 11,26 ppm no espectro de RMN ^1H foi atribuído à ressonância do protão do grupo CHO, dado que se verifica no espectro de HSQC uma correlação entre ambos. Através do espectro de NOESY do 2-CHO-GaTPFFC 50 (Figura 21) foi possível confirmar a posição do grupo carbonilo no macrociclo, dado que se verificou a existência de correlações entre o sinal do protão do grupo CHO com o do protão H-3, mas também com o do protão H-18, verificando-se ainda uma correlação entre este último e o protão H-17. Desta forma foram realizadas as atribuições dos sinais devidos à ressonância dos protões H-3, H-17 e H-18.

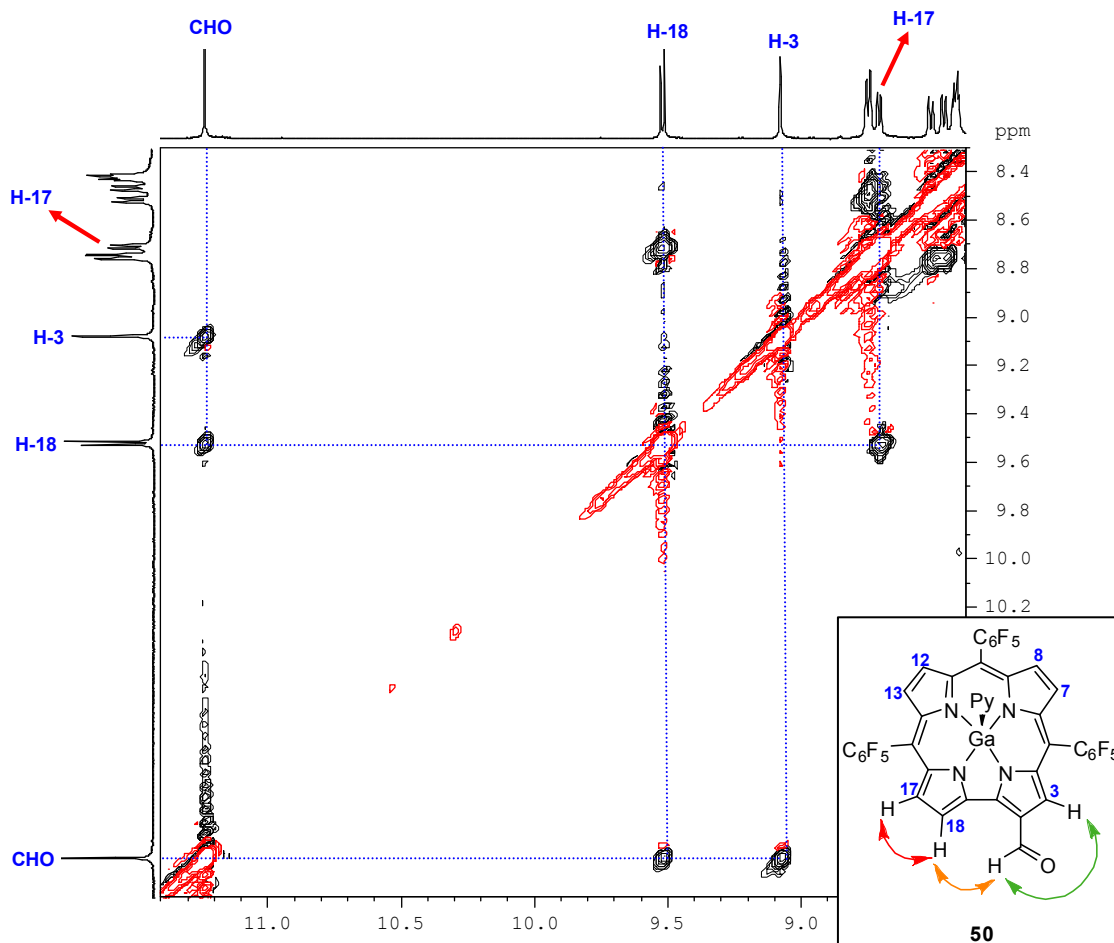
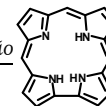


Figura 21 - Expansão do espectro de NOESY do 2-CHO-GaTPFFC 50 e estrutura do mesmo assinalando as principais correlações existentes.

Pelo espectro de COSY foi possível verificar os acoplamentos entre os prótons β -pirrólicos H-7 e H-8, H-12 e H-13, e entre H-17 e H-18, informação também corroborada pelo espectro de NOESY.

Através do espectro de HSQC foram realizadas as atribuições relativas aos carbonos terciários (ver caracterização completa no ponto 2.6 – Parte experimental).

A atribuição relativa aos carbonos quaternários foi realizada com o auxílio do espectro de HMBC (Figura 22). Através dele verificamos que o próton H-3 acopla com o carbono C-5 (sinal a δ 99,2 ppm), verificando-se que este também acopla com o próton β -pirrólico H-7. Dada a simetria da molécula na parte mais afastada da ponte directa pirrol-pirrol, é de esperar que os sinais devidos à ressonância dos prótons H-7 e H-13 possuam desvios químicos muito semelhantes, esperando-se o mesmo relativamente aos prótons H-8 e H-12. Assim, os dois sinais, em forma de dupletos, que surgem sobrepostos são correspondentes à ressonância de H-7 e

H-13. Este último protão acopla com o sinal a δ 101,3 ppm correspondente à ressonância do carbono C-15. Esta atribuição é confirmada pelo acoplamento do protão H-17 com o carbono C-15, quando é realizado um corte no espectro de HMBC a um nível inferior. Pelo espectro de HMBC verifica-se também que os protões H-8 e H-12 acoplam com um carbono cujo sinal surge a δ 92,1 ppm, o qual foi definido como sendo o carbono C-10.

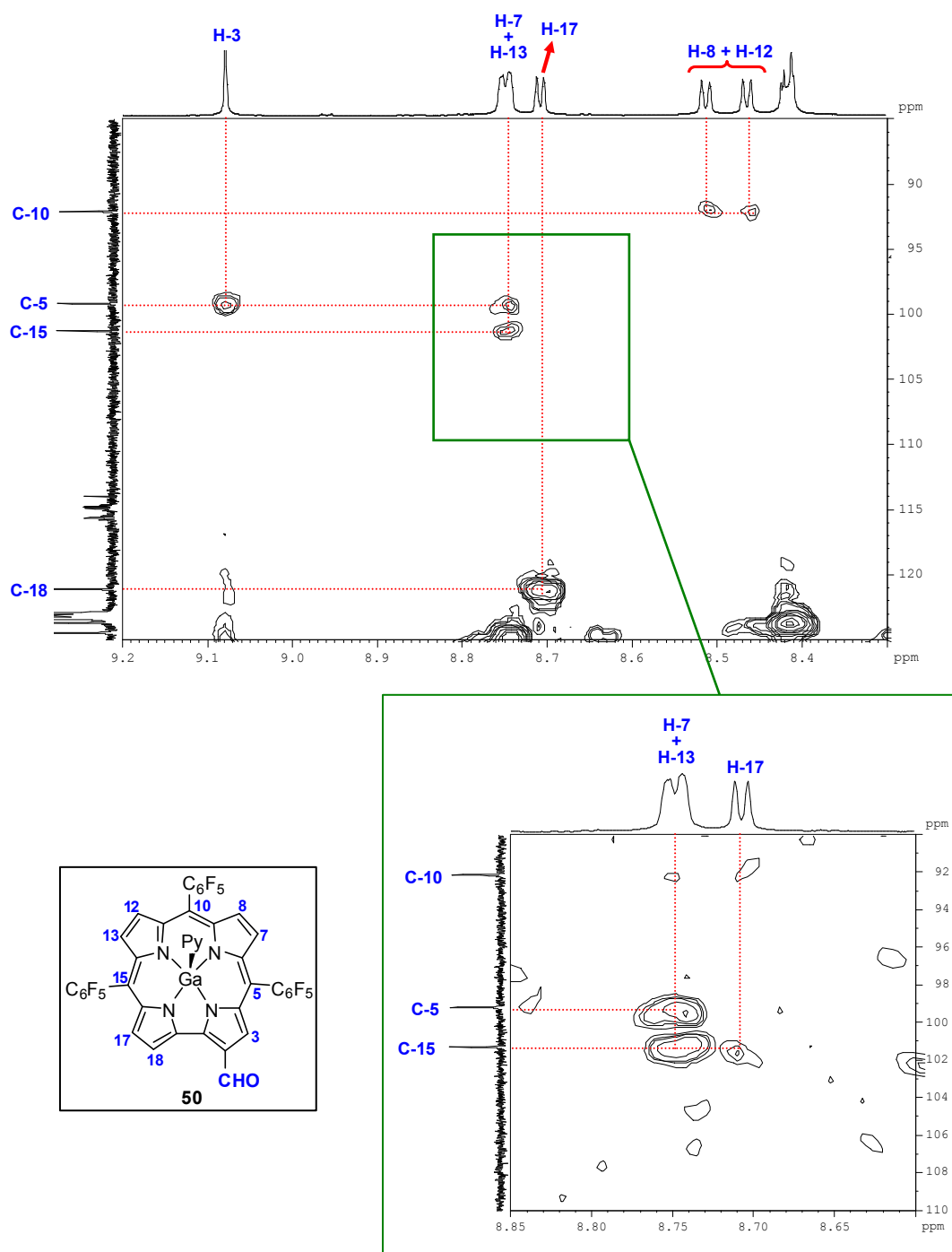
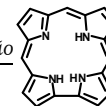


Figura 22 – Expansões do espectro de HMBC do 2-CHO-GaTPFFC 50.



O 2-CHO-GaTPPFC **50** foi também analisado por espectrofotometria de UV-Vis tendo sido obtido o espectro apresentado na figura 23.

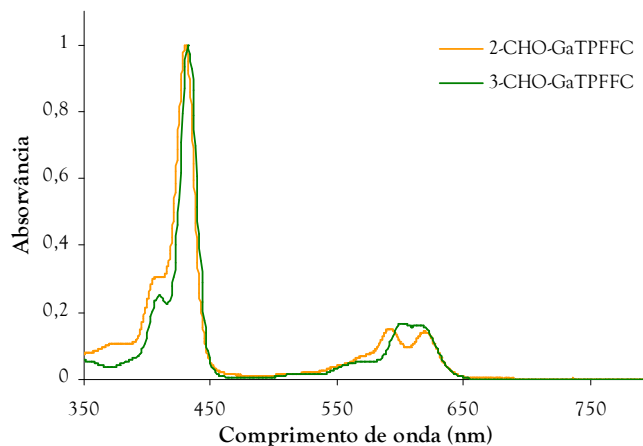


Figura 23 – Espectro de UV-Vis em diclorometano dos derivados formilados 2-CHO-GaTPPFC **50** e 3-CHO-GaTPPFC **45**.

Verifica-se que os espectros de UV-Vis dos dois derivados formilados **45** e **50** são bastante similares. No entanto, no espectro de UV-Vis do 2-CHO-GaTPPFC **50** observa-se na zona entre os 550 e 650 nm a existência de duas bandas de absorção bem individualizadas, o que não acontece no espectro do 3-CHO-GaTPPFC **45**.

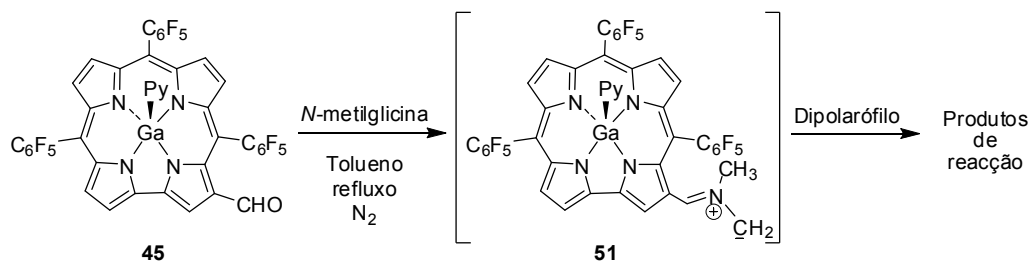
O estudo de formilação publicado por Saltsman *et al.*³⁶ refere que foram obtidos apenas dois derivados formilados: o mono-formilado na posição 3 e o bi-formilado nas posições 2 e 17. Dado que neste trabalho foi obtido, para além destes dois produtos já descritos, o derivado mono-formilado na posição 2, realizou-se um estudo de formilação de forma a apurar se no estudo reportado por Saltsman *et al.* a síntese do derivado 2-CHO-GaTPPFC não ocorria ou se ocorria apenas em determinadas condições experimentais. Assim, testaram-se diferentes condições reaccionais em que se variaram a proporção de corrol/reagente formilante, o tipo de diclorometano utilizado como solvente (analiticamente puro (AR), destilado, seco), e a temperatura. No entanto, em todas as reacções realizadas foram sempre obtidos os três derivados formilados (os dois derivados mono-formilados e o derivado bi-formilado), o que permitiu concluir que o derivado mono-formilado na posição 2 também deverá ter sido obtido

nos estudos de formulação de Saltsman *et al.*³⁶, apesar de não ter sido descrito na referida publicação, tendo sido neste trabalho caracterizado pela primeira vez.

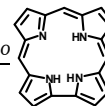
Após a síntese do derivado 3-CHO-GaTPFFC **45**, realizaram-se reacções de cicloadição 1,3-dipolar com diversos dipolarófilos, tendo sido seleccionados o fumarato de dimetilo, o acetilenoedicarboxilato de dimetilo, o fulereno C₆₀, e as quinonas 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona e 1,4-antraquinona, cujos resultados serão apresentados em seguida.

2.4 – Reacções de cicloadição 1,3-dipolares com diferentes dipolarófilos

A metodologia adoptada consistiu na adição do dipolarófilo a uma solução do derivado formulado 3-CHO-GaTPFFC **45** e *N*-metilglicina (conhecida pelo nome trivial de sarcosina) em tolueno, gerando *in situ* o correspondente íleto de azometino **51**, decorrendo a reacção a refluxo e sob atmosfera de azoto (Esquema 18).



As quantidades adicionadas de dipolarófilo e o tempo de reacção dependeram da reactividade do dipolarófilo utilizado. Em seguida, são apresentados os resultados obtidos em cada uma das reacções com os diferentes dipolarófilos testados e as melhores condições reaccionais.



2.4.1 – Reacção com fumarato de dimetilo

O primeiro dipolarófilo utilizado foi o fumarato de dimetilo, um dipolarófilo activado pela presença de dois grupos éster. A reacção foi realizada adicionando 7 equivalentes de *N*-metilglicina e 2 equivalentes de fumarato de dimetilo a uma solução de 3-CHO-GaTPFFC **45** em tolueno seco. Após duas horas analisou-se a mistura reaccional por TLC e verificou-se que todo o derivado formulado de partida tinha sido consumido, e que se tinham formado dois novos produtos de cor arroxeadada com valores de R_f muito próximos. A reacção foi terminada e procedeu-se à purificação da mistura reaccional por TLC preparativa (Figura 24), tendo sido isoladas duas fracções.

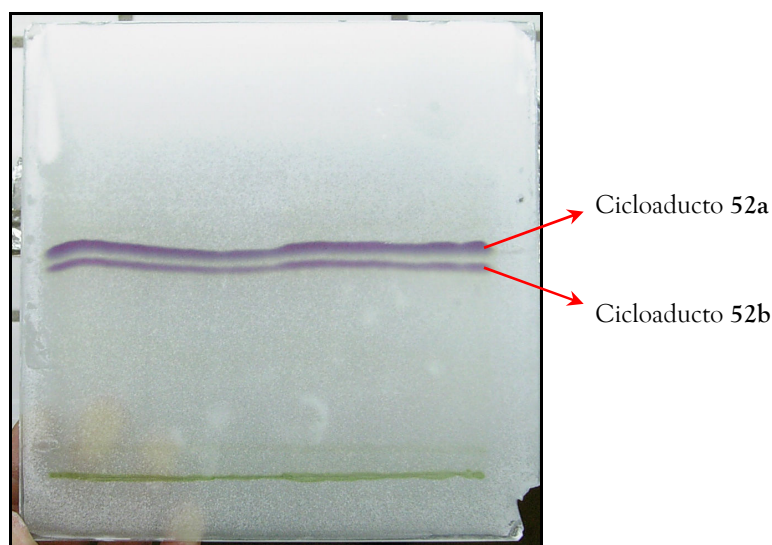
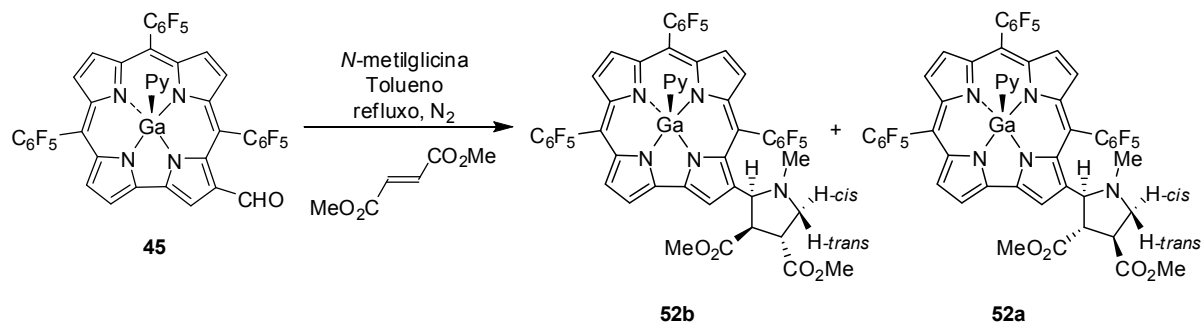


Figura 24 - Fotografia de uma placa de TLC preparativa em que se realizou a purificação da reacção de cicloadição 1,3-dipolar do 3-CHO-GaTPFFC **45** com fumarato de dimetilo.

As duas fracções isoladas foram caracterizadas por MALDIMS, RMN ^1H , ^{19}F , ^{13}C , COSY, NOESY, HSQC, e HMBC e identificadas como sendo constituídas cada uma por um dos dois diastereómeros **52a** e **52b** (Esquema 19). O cicloaducto **52b** foi obtido com um rendimento de 28% e corresponde ao derivado com menor valor de R_f , enquanto que o cicloaducto **52a** foi obtido com um rendimento de 62%, tratando-se do derivado que apresentou maior valor de R_f .

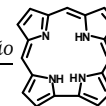


As análises por MALDIMS das duas fracções revelaram um pico a m/z 1062 correspondente ao ião molecular $[M+H]^+$.

Relativamente ao cicloaducto **52b**, verificamos que o seu espectro de RMN ^1H (realizado em clorofórmio deuterado com adição de algumas gotas de piridina deuterada) apresenta na zona aromática (Figura 25-A) os sinais correspondentes à ressonância dos sete prótons β -pirrólicos, apresentando um perfil muito semelhante ao encontrado no espectro de RMN ^1H do 3-CHO-GaTPFFC **45**. Observa-se um singuleto a δ 9,22 ppm correspondente à ressonância do protão H-2, e dois dupletos a δ 8,80 e 9,18 ppm relativos à ressonância dos prótons H-17 e H-18, respectivamente. Os restantes quatro prótons β -pirrólicos surgem sob a forma de dupletos a δ 8,62, 8,65, 8,76 e 8,88 ppm.

Na zona alifática do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **52b** (figura 25-B), verifica-se a existência de oito sinais correspondentes à ressonância dos prótons do anel pirrolidina formado. Observam-se três sinais na forma de singuleto a δ 2,22, 2,42 e 3,82 ppm gerados pela ressonância dos prótons metílicos dos grupos 3'-CO₂Me, N-Me e 4'-CO₂Me, respectivamente. Os restantes cinco sinais observados no espectro de RMN ^1H correspondem à ressonância dos prótons metilénicos e metínicos do anel pirrolidina. O duplete a δ 4,28 ppm é referente à ressonância do protão H-2', o qual acopla com o protão H-3', cujo sinal surge na forma de duplo duplete a δ 3,55 ppm. O sinal referente à ressonância do protão H-5'-*trans*^b surge na forma de tripleto a δ 3,88 ppm, pois acopla os prótons H-5'-*cis* ($J = 9,5$ Hz, acoplamento geminal) e H-4' ($J = 9,5$ Hz, acoplamento vicinal), cujo sinal devido à sua ressonância surge a

^b A referência *cis* ou *trans* atribuída aos prótons metilénicos H-5'-*cis* e H-5'-*trans* foi realizada tendo em conta a sua relação *cis* ou *trans* relativamente ao protão H-2'.



δ 3,98 ppm. Situação semelhante verifica-se para o protão H-5'-cis, cujo sinal surge também em forma de triploto a δ 2,58 ppm.

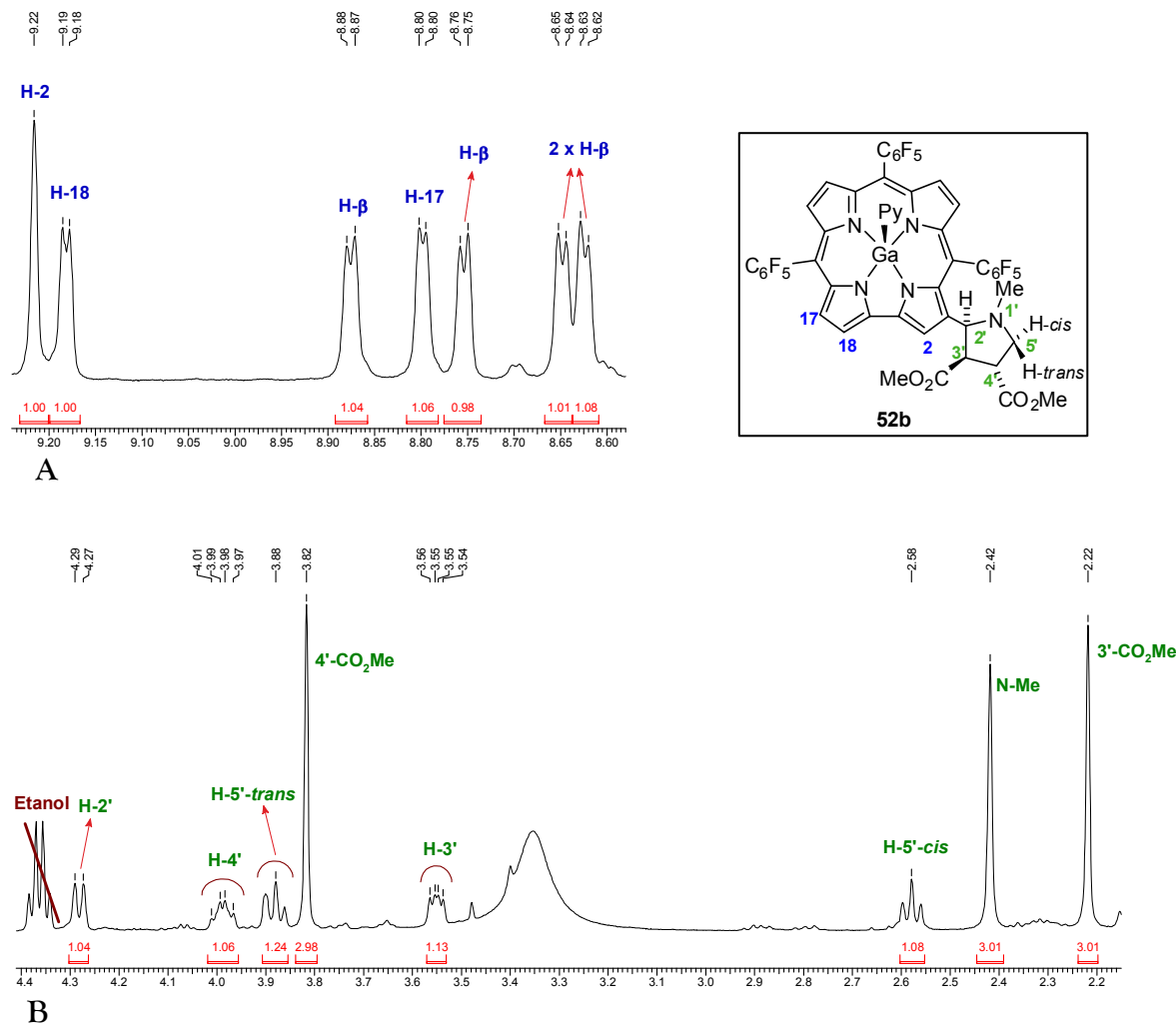


Figura 25 - Expansões das zonas aromática (A) e alifática (B) do espectro de RMN ^1H (500MHz) do cicloadducto **52b**.

Atendendo ao valor da constante de acoplamento entre H-5'-cis e H-4' ($J = 9,5\text{Hz}$), concluiu-se que o ângulo diedro entre eles se encontra afastado de 90° , indicando que se está na presença de um anel bastante distorcido.

Apesar do espectro de RMN ^1H apresentado ter sido realizado num equipamento operando a uma frequência de 500 MHz, a multiplicidade do sinal correspondente à ressonância do protão H-4' não se encontra bem resolvida. No entanto, num outro espectro de RMN ^1H adquirido a uma frequência de 300 MHz, foi possível observar o sinal devido à ressonância daquele protão com melhor resolução, surgindo na forma de duplo triploto a

δ 3,98 ppm (Figura 26). Apresentou uma constante de acoplamento com H-5'-*trans* e H-5'-*cis* de $J = 9,0$ Hz, enquanto que com H-3' foi de $J = 5,1$ Hz.

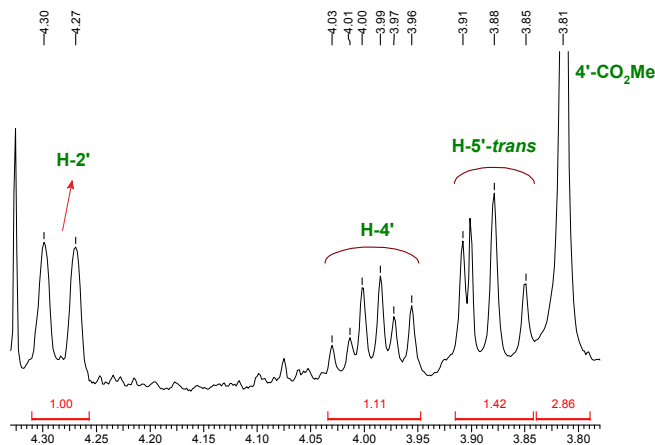


Figura 26 - Expansão da zona alifática do espectro de RMN ^1H (300 MHz) do cicloaduto **52b**.

As atribuições apresentadas foram realizadas recorrendo à análise dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC e NOESY do cicloaduto **52b**.

Através do espectro de HSQC foi possível identificar inequivocamente os sinais correspondentes à ressonância dos prótons metilénicos H-5'-*cis* e H-5'-*trans*, dado que acoplam ambos com o sinal a δ 59,1 ppm referente à ressonância do carbono C-5'.

No espectro de HMBC (Figura 27) verifica-se que o sinal em forma de singuleto a δ 2,42 ppm relativo à ressonância dos prótons do grupo N-Me se correlaciona com os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-5' e C-2', verificando-se ainda uma correlação entre este último carbono e o sinal referente ao próton H-5'-*trans*. Observa-se também que o próton H-5'-*trans* acopla com os carbonos C-4' ($^2J_{\text{CH}}$) e C-3' ($^3J_{\text{CH}}$), verificando-se que o próton H-2' também acopla ($^2J_{\text{CH}}$) com este último carbono.

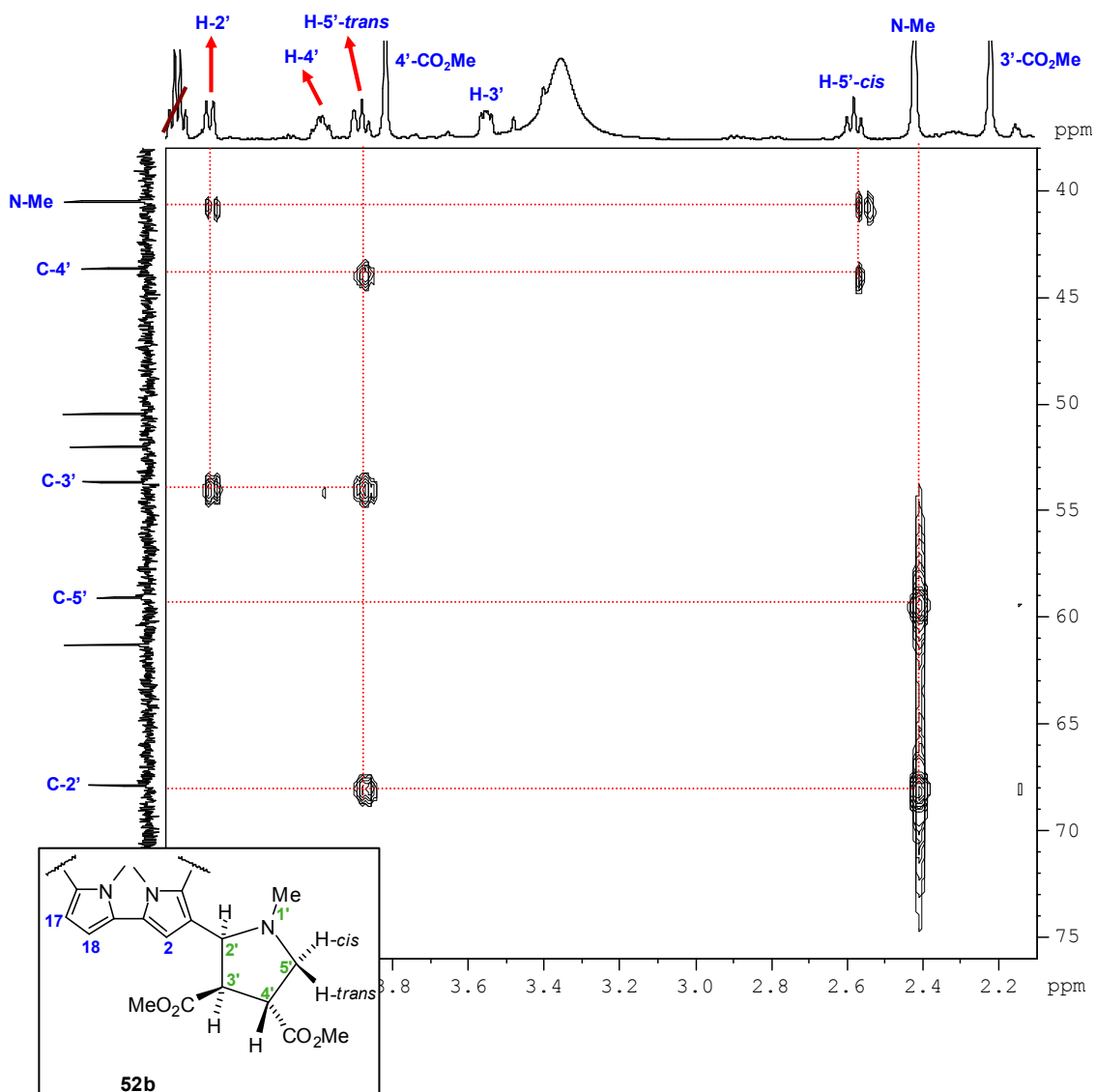
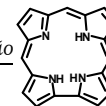


Figura 27 - Expansão do espectro de HMBC do cicloaducto **52b**.

No espectro de RMN ^{13}C verifica-se a existência de dois sinais a δ 172,2 e 173,6 ppm correspondentes à ressonância dos carbonos carbonílicos dos dois grupos éster $3'\text{-CO}_2\text{Me}$ e $4'\text{-CO}_2\text{Me}$, respectivamente. Através do espectro de HMBC (Figura 28) verifica-se que cada um deles se correlaciona com um dos dois sinais em forma de singuleto referentes à ressonância dos prótons metílicos dos grupos $3'\text{-CO}_2\text{Me}$ e $4'\text{-CO}_2\text{Me}$ a δ 2,22 e 3,82 ppm, respectivamente. Para além disso, verifica-se a existência de uma correlação entre o sinal do carbonilo do grupo $3'\text{-CO}_2\text{Me}$ e o sinal relativo à ressonância do protão H-2', enquanto o sinal do carbonilo do grupo $4'\text{-CO}_2\text{Me}$ se correlaciona com os sinais referentes à ressonância dos prótons H-3', H-5'-cis e H-5'-trans.

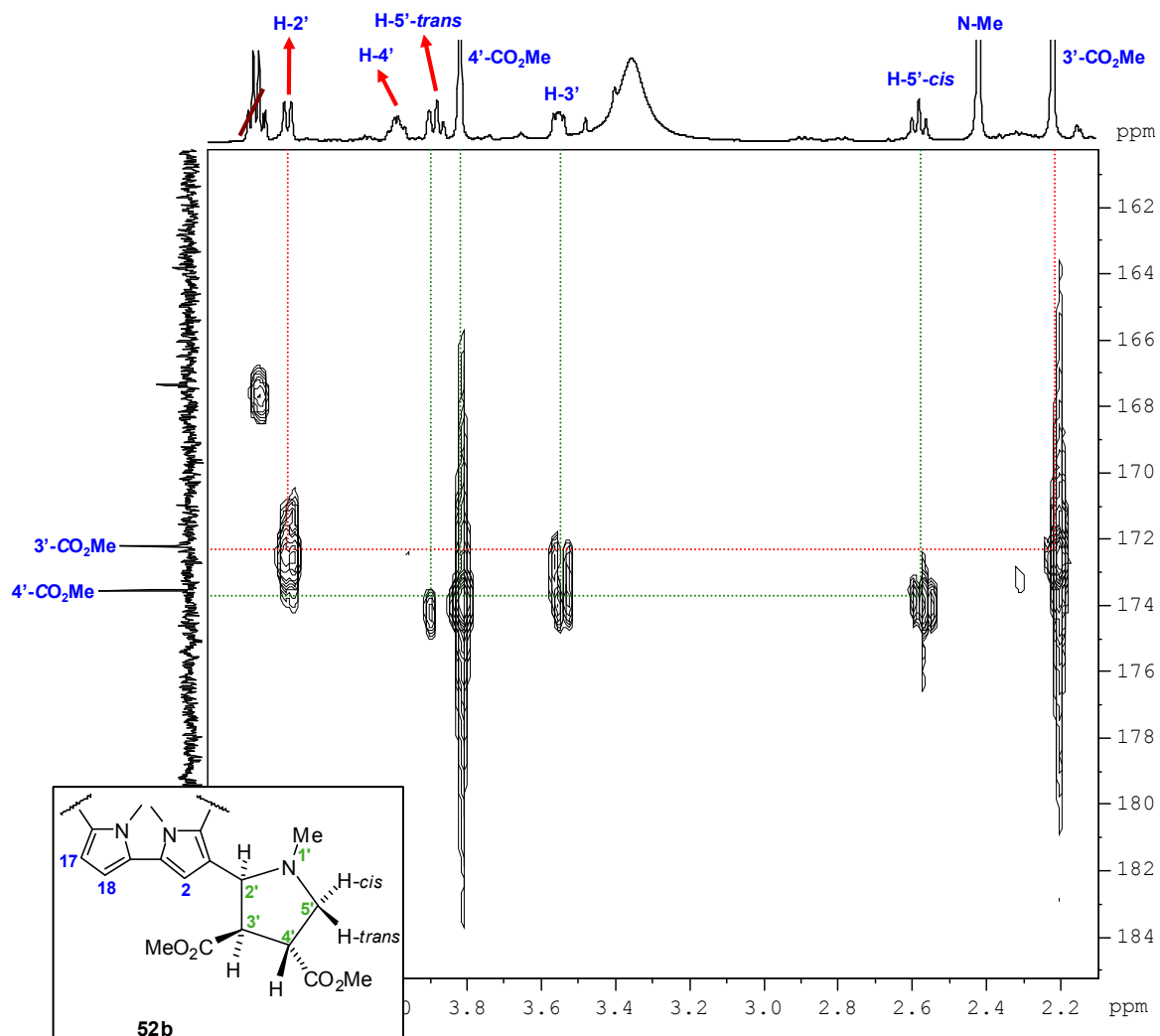


Figura 28 – Expansão do espectro de HMBC do cicloaducto **52b**.

O espectro de NOESY revelou-se uma ferramenta indispensável para esclarecer a estereoquímica relativa dos substituintes no anel pirrolidina do cicloaducto **52b** (Figura 29).

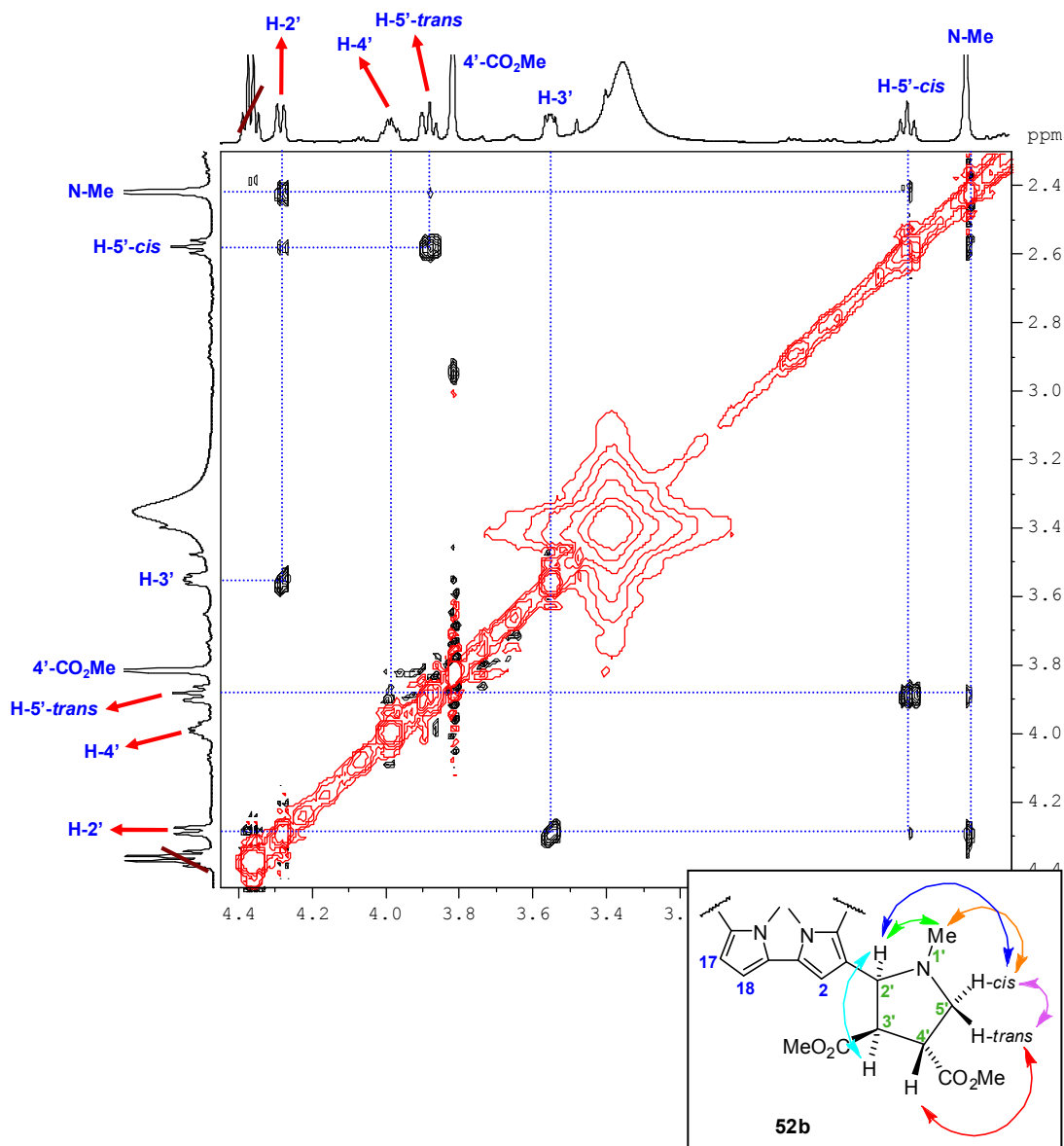
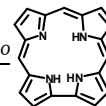


Figura 29 - Expansão do espectro de NOESY do cicloaducto **52b** e estrutura do mesmo assinalando as principais correlações existentes.

Através do espectro de NOESY do cicloaducto **52b** (figura 29) foi possível estabelecer a estereoquímica relativa dos grupos substituintes do sistema pirrolidina formado, dado que se verifica uma correlação entre os sinais referentes à ressonância dos prótons H-2' e H-3', o que nos indica que se encontram do mesmo lado do anel pirrolidina. O mesmo se verifica para os prótons H-2' e H-5'-cis, dado que apresentam uma correlação entre eles. Observa-se a já esperada correlação entre H-5'-cis e H-5'-trans, verificando-se que este último se correlaciona com o próton H-4'.

Através do espectro de NOESY verifica-se ainda correlações entre os prótons H-2', H-4' e os metílicos do grupo carboxilato na posição 3' com o próton β -pirrólico H-2 (não apresentadas), o que indica que existe alguma liberdade de rotação do anel pirrolidina formado relativamente ao macrociclo corrólico.

Relativamente à caracterização do derivado constituinte da fracção maioritária isolada, o cicloaducto **52a**, apresenta um espectro de RMN ^1H análogo ao do cicloaducto **52b** já discutido (Figura 30).

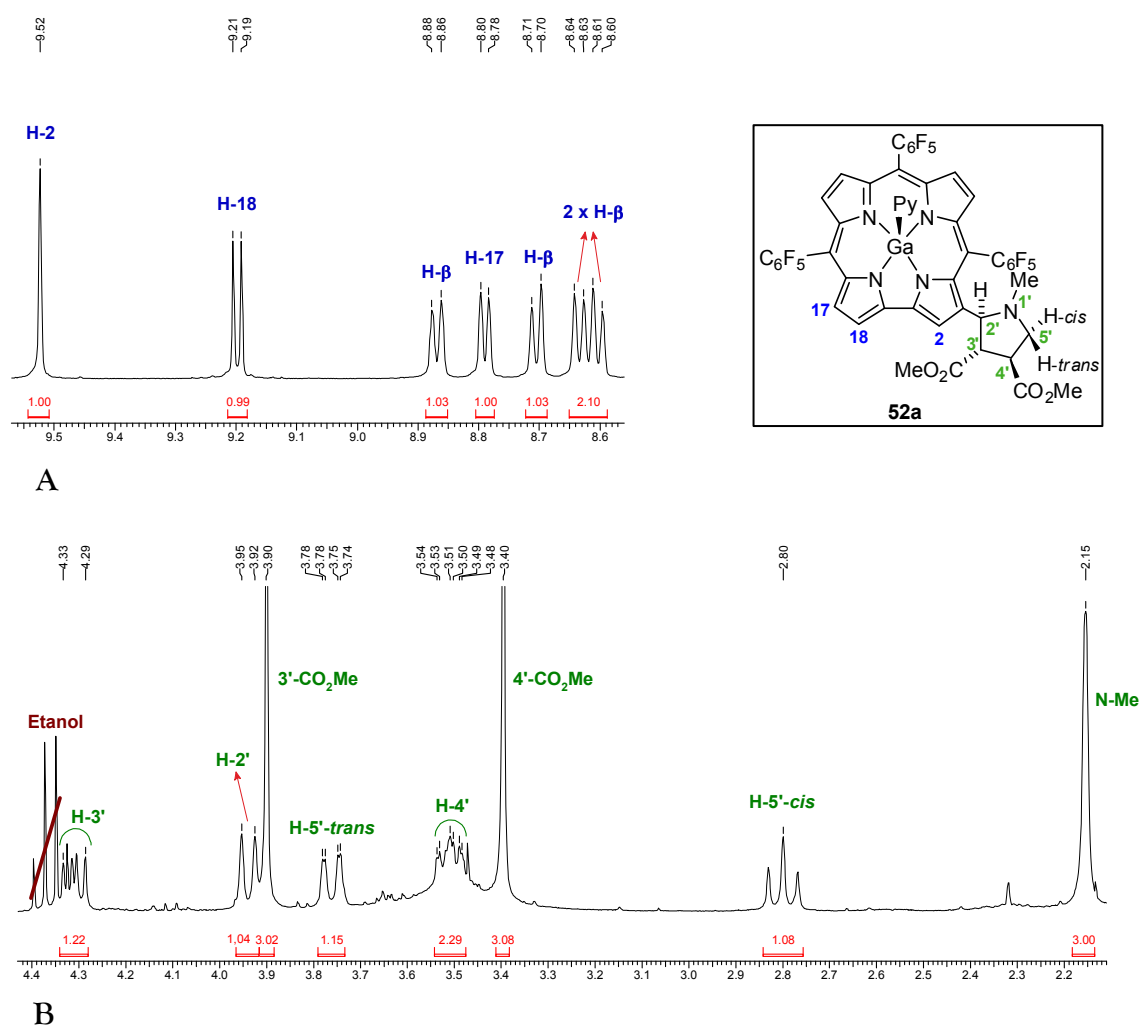
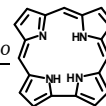


Figura 30 – Expansões das zonas aromática (A) e alifática (B) do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **52a**.

Assim, na zona aromática do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **52a** (Figura 30-A) surgem os sinais correspondentes à ressonância dos sete prótons β -pirrólicos com um perfil



muito semelhante ao encontrado no espectro de RMN ^1H do 3-CHO-GaTPPFC **45**. Apresenta um sinal em forma de singuleto a δ 9,52 ppm correspondente à ressonância do protão H-2, e dois dupletos a δ 8,79 e 9,20 ppm correspondente à ressonância dos protões H-17 e H-18, respectivamente. A ressonância dos restantes quatro protões β -pirrólicos gera os sinais em forma de dupletos a δ 8,60, 8,63, 8,71 e 8,87 ppm.

Na zona alifática do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **52a** (figura 30-B), observam-se oito sinais correspondentes à ressonância dos protões presentes no anel pirrolidina formado, com desvios químicos muito diferentes dos que se verificam para os mesmos protões do cicloaducto **52b**. Observam-se três sinais na forma de singuleto a δ 3,90, 3,40 e 2,16 ppm que integram para três protões cada um, referentes à ressonância dos protões metílicos dos grupos 3'-CO₂Me, 4'-CO₂Me e N-Me, respectivamente. Os restantes seis sinais correspondem à ressonância dos protões metilénicos e metínicos do anel pirrolidina. O duplete a δ 3,94 ppm é referente à ressonância do protão H-2'. O sinal relativo à ressonância do protão H-3' surge na forma de duplo duplete a δ 4,31 ppm. O protão H-5'-*cis* surge na forma de triplete a δ 2,80 ppm, pois acopla com o protão H-5'-*trans* (geminal) e com o protão H-4' (vicinal) com a mesma constante de acoplamento ($J = 9,5$ Hz). O duplo duplete a δ 3,76 ppm foi atribuído à ressonância do protão H-5'-*trans*, que acopla com o protão H-5'-*cis* ($J = 9,5$ Hz, acoplamento geminal), e com o protão H-4' ($J = 1,4$ Hz, acoplamento vicinal). Este valor pequeno para a constante de acoplamento vicinal sugere que o ângulo diedro entre H-5'-*trans* e H-4' será próximo de 90°.

As atribuições apresentadas foram realizadas recorrendo à análise dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC e NOESY do cicloaducto **52a**, tendo sido efectuadas de forma análoga à descrita anteriormente para o cicloaducto **52b**.

Também no caso do cicloaducto **52a** o espectro de NOESY (Figura 31) foi uma ferramenta essencial para esclarecer a estereoquímica relativa dos substituintes no anel pirrolidina, em particular a estereoquímica relativa *trans* dos protões H-2' e H-3'.

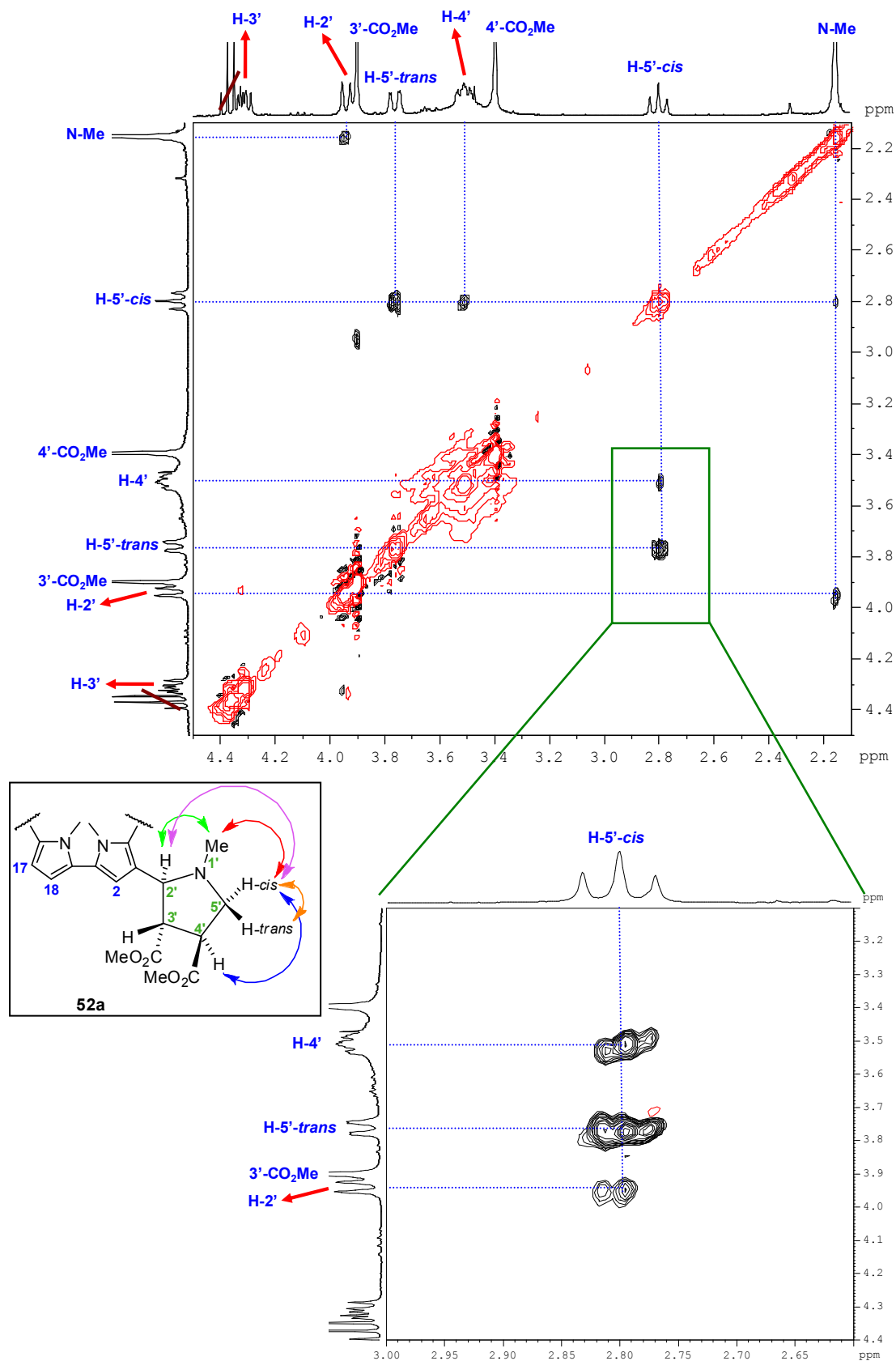
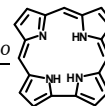


Figura 31 – Expansões do espectro de NOESY do cicloaducto **52a** e estrutura do mesmo assinalando as principais correlações existentes.



Enquanto que a correlação entre o sinal do protão H-4' com o do protão H-5'-cis é verificada imediatamente no espectro de NOESY, a correlação deste último com o sinal do protão H-2' só se observa quando é realizado um corte a um nível inferior do espectro. Estas duas correlações indicam que estes três protões se encontram numa estereoquímica relativa *cis*.

Atendendo à estereoquímica *trans* do fumarato de dimetilo, o protão H-4' está numa posição *trans* relativamente ao protão H-3' e conclui-se que este último se encontra numa estereoquímica relativa *trans* com o protão H-2'. Verificam-se também correlações entre o sinal do protão H-2' e os dos protões metílicos do grupo N-Me, os quais se correlacionam também com o protão H-5'-cis. Como seria de esperar, observa-se uma correlação entre os sinais dos protões H-5'-cis e H-5'-trans.

Através do espectro de NOESY verificam-se também correlações entre os protões H-2' e H-3' com o protão β -pirrólico H-2 (não apresentadas), o que indica que existe alguma liberdade de rotação do anel pirrolidina formado relativamente ao macrociclo corrólico.

Alguns dos sinais que surgem nos espectros de RMN ^1H dos cicloaductos **52b** e **52a** apresentam diferenças significativas no que diz respeito aos desvios químicos a que surgem. Verifica-se uma diferença no desvio químico do sinal referente à ressonância do protão β -pirrólico H-2 dos cicloaductos **52b** e **52a**, verificando-se que os sinais correspondentes aos outros seis protões β -pirrólicos surgem a desvios químicos praticamente iguais. No espectro de RMN ^1H do cicloaducto **52b** o sinal referente à ressonância do protão H-2 surge a δ 9,22 ppm enquanto que no espectro do cicloaducto **52a** surge a δ 9,52 ppm. Este facto deve-se ao efeito desprotector do grupo 3'-CO₂Me (efeito anisotrópico do grupo carbonilo e efeito através do espaço do átomo de oxigénio do grupo OMe).

No caso do cicloaducto **52b** o sinal referente à ressonância dos protões metílicos do grupo 3'-CO₂Me surge mais protegido (a δ 2,22 ppm) que no cicloaducto **52a** (a δ 3,90 ppm), o que poderá ser devido, com base em modelos moleculares do aducto **52b**, ao facto de o grupo 3'-CO₂Me estar mais próximo do macrociclo corrólico, ocorrendo o fenómeno de protecção resultante da corrente de anel.

Ambos os cicloaductos **52a** e **52b** foram analisados por espectrofotometria de UV-Vis tendo sido obtidos os espectros apresentados na Figura 32.

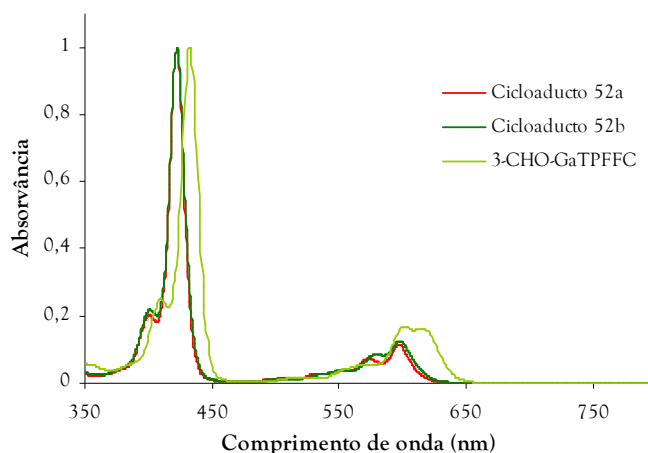
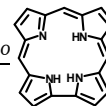


Figura 32 - Espectro de UV-Vis em diclorometano dos cicloaductos **52a** e **52b**, e do derivado formulado 3-CHO-GaTPFFC.

Observa-se que os espectros de UV-Vis dos dois cicloaductos **52a** e **52b** são bastante similares, verificando-se que diferem ligeiramente do espectro do derivado formulado de partida, dado que é possível observar um desvio hipsocrómico da banda Soret e da banda que surge a na região dos 600 nm no espectro do seu precursor.

Por análise dos resultados obtidos, concluiu-se que o fumarato de dimetilo reage com o ileto de azometino corrólico originando os respectivos aductos de cicloadição com óptimos rendimentos. A reacção demonstra alguma estereo-selectividade uma vez que é obtido o cicloaducto **52a** (estereoquímica *trans* de H-2' relativamente a H-3') como produto maioritário da reacção.

No trabalho do grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro, já referido, em que foi avaliada a reactividade de macrociclos porfirínicos em reacções de cicloadição 1,3-dipolar com diferentes dipolarófilos,⁶² realizou-se uma reacção idêntica à descrita. Nesse trabalho foi utilizado o 5,10,15,20-tetrafenilporfirinato níquel(II) formulado como precursor do ileto de azometino, gerado *in situ* por reacção com *N*-metilglicina. A reacção em que a porfirina foi utilizada necessitou de mais do dobro do tempo até ocorrer o consumo total da porfirina de partida, o que demonstra que o derivado corrólico formulado 3-CHO-GaTPFFC e o respectivo ileto de azometino são mais reactivos do que os seus análogos porfirínicos. No entanto, no estudo relativo às porfirinas, o cicloaducto com estereoquímica *trans* de H-2' relativamente a H-3' foi obtido com um rendimento de 28%, enquanto que o cicloaducto com estereoquímica



cis de H-2' relativamente a H-3' foi obtido com um rendimento de 68%, apresentando-se de forma invertida relativamente aos rendimentos obtidos neste trabalho, em que o produto maioritário foi o cicloaducto com estereoquímica *trans* de H-2' relativamente a H-3'. Não foi possível até ao momento esclarecer esta diferença de selectividade entre corróis e porfirinas, mas pensa-se esta diferença deverá ser estudada e poderá ser explicada através de estudos teóricos. No entanto, esta diferença de selectividade é indicativa de que, apesar de ambos serem macrociclos tetrapirrólicos aromáticos, apresentam grandes diferenças nas suas propriedades químicas.

2.4.2 – Reacção com acetilenodicarboxilato de dimetilo

O segundo dipolarófilo seleccionado foi o acetilenodicarboxilato de dimetilo, também activado pela presença de dois grupos éster, o qual se esperava que fosse tão reactivo quanto o fumarato de dimetilo e que originasse apenas um cicloaducto, cuja caracterização por RMN ^1H seria facilitada pela existência de uma ligação dupla no anel heterocíclico formado.

A reacção foi realizada utilizando sete equivalentes de *N*-metilglicina e dez equivalentes de acetilenodicarboxilato de dimetilo. Após 2 horas analisou-se a mistura reaccional por TLC e verificou-se a presença de um produto novo de cor cinzenta arroxeadada, e que o derivado formulado de partida não tinha sido todo consumido. Assim, realizou-se nova adição de sete equivalentes de *N*-metilglicina e de dez equivalentes de acetilenodicarboxilato de dimetilo. Após mais 2 horas analisou-se novamente a mistura reaccional por TLC e verificou-se que, embora no meio reaccional ainda existisse derivado formulado, estavam a formar-se produtos mais polares que se acumulavam no ponto de aplicação. Este facto, levou a dar-se a reacção por terminada e a proceder-se à purificação da mistura reaccional por TLC preparativa, tendo sido isoladas as duas fracções maioritárias indicadas na Figura 33.

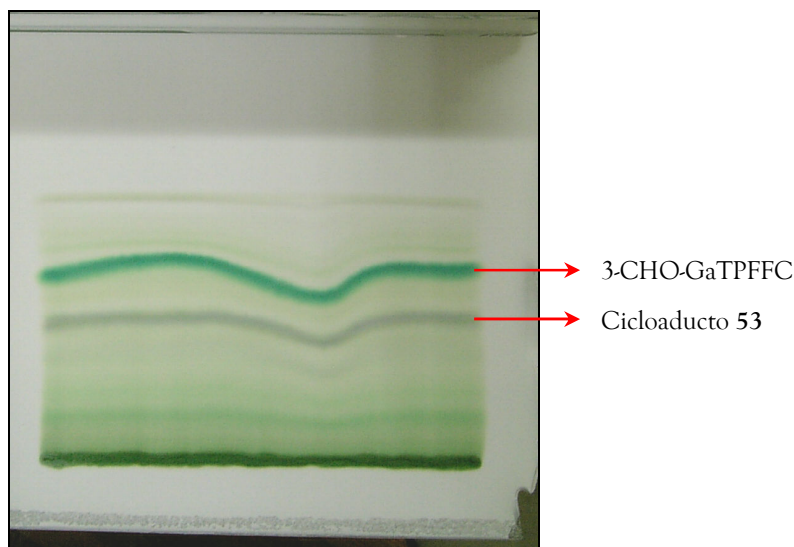
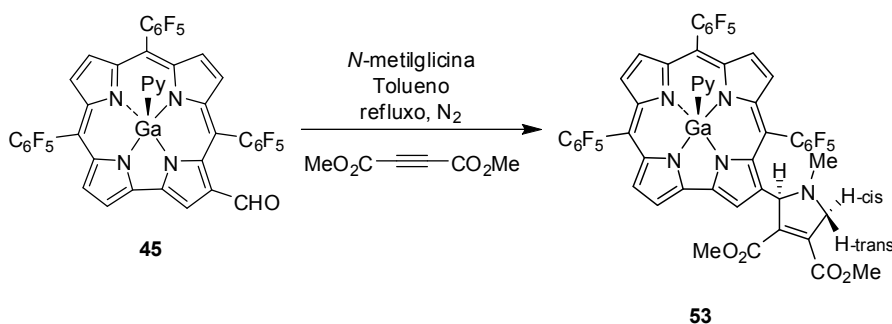


Figura 33 - Fotografia de uma placa de TLC preparativa em que se realizou a purificação da reacção de cicloadição 1,3-dipolar do composto **45** com acetilenodicarboxilato de dimetilo.

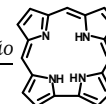
A primeira fracção isolada, com maior valor de R_f e de cor verde, correspondeu ao 3-CHO-GaTPFFC **45** de partida, tendo sido recuperado 43% deste derivado. A segunda fracção, de cor cinzenta arroxeada foi obtida com um rendimento de 29%, e foi caracterizada por MALDIMS, RMN ^1H , ^{19}F , ^{13}C , COSY, NOESY, HSQC, e HMBC e identificada como sendo constituída pelo cicloaducto **53** (Esquema 20).



Esquema 20

A análise do novo cicloaducto obtido por MALDI-MS confirmou a estrutura, dado ter revelado um pico a m/z 1059 correspondente ao ião molecular M^{+} .

O espectro de RMN ^1H do cicloaducto **53** apresenta na zona aromática (Figura 34-A) os sinais correspondentes à ressonância dos sete prótons β -pirrólicos, apresentando também aqui um perfil muito semelhante ao encontrado no espectro de RMN ^1H do derivado formulado de



partida. Observa-se um sinal em forma de singuleto a δ 9,36 ppm correspondente à ressonância do protão H-2, e dois dupletos a δ 8,77 e 9,20 ppm relativos à ressonância dos protões H-17 e H-18, respectivamente. Os sinais dos restantes quatro protões β -pirrólicos surgem sob a forma de dupletos a δ 8,59, 8,64, 8,69 e 8,86 ppm.

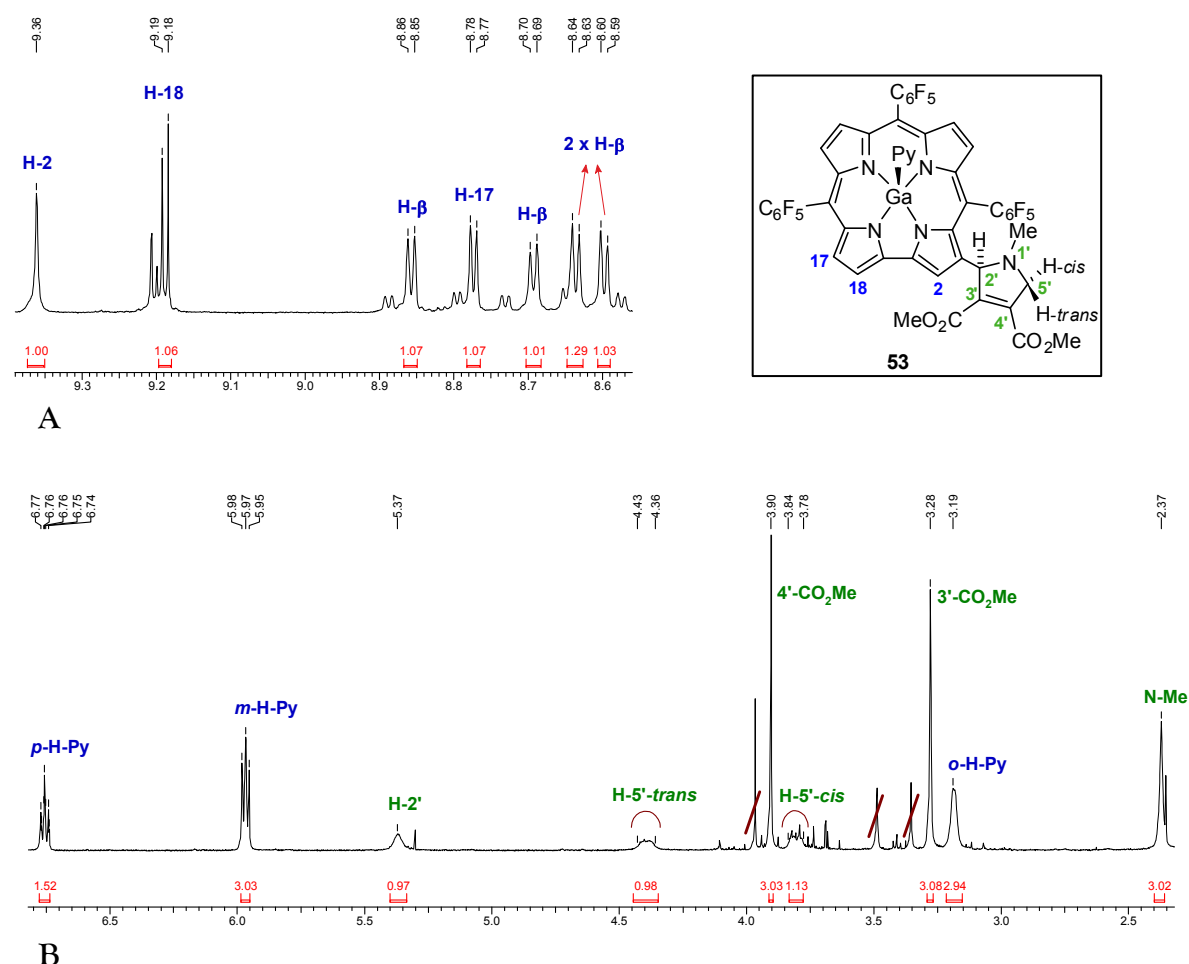


Figura 34 - Expansões das zonas aromática (A) e alifática (B) do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **53**.

Na zona alifática do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **53** (Figura 34-B), verifica-se a existência de seis sinais correspondentes à ressonância dos protões do anel pirrolidina formado. Observam-se três sinais na forma de singuleto a δ 2,37, 3,28 e 3,90 ppm gerados pela ressonância dos protões metílicos dos grupos N-Me, 3'-CO₂Me e 4'-CO₂Me, respectivamente. O sinal na forma de singuleto largo a δ 5,37 ppm é referente à ressonância do protão H-2'. Os

sinais referentes à ressonância dos protões H-5'-*cis* e H-5'-*trans*^c surgem na forma de multipletos a δ 3,78 - 3,84 ppm e 4,36 - 4,43 ppm, respectivamente.

Importa referir que o espectro de RMN ¹H apresentado foi realizado usando como solvente apenas clorofórmio deuterado. Assim, a piridina que faz parte da estrutura do cicloaducto mantém-se como ligando axial do ião de gálio(III), surgindo os sinais relativos à ressonância dos seus protões a desvios químicos diferentes dos que são típicos da situação em que a piridina se encontra dispersa no meio.

As atribuições apresentadas foram realizadas recorrendo à análise dos espectros de RMN ¹H, ¹³C, COSY, HSQC, HMBC e NOESY do cicloaducto **53**.

Também aqui o espectro de NOESY foi essencial para realizar os assinalamentos dos sinais encontrados no espectro de RMN ¹H relativos aos substituintes no anel pirrolidina do cicloaducto **53** (Figura 35), verificando-se a já esperada correlação (não apresentada) entre os sinais dos protões β -pirrólicos H-17 e H-18, correlacionando-se este último com o protão β -pirrólico H-2.

^c A referência *cis* ou *trans* atribuída aos protões metilénicos H-5'-*cis* e H-5'-*trans* foi realizada tendo em conta a sua relação *cis* ou *trans* relativamente ao protão H-2'.

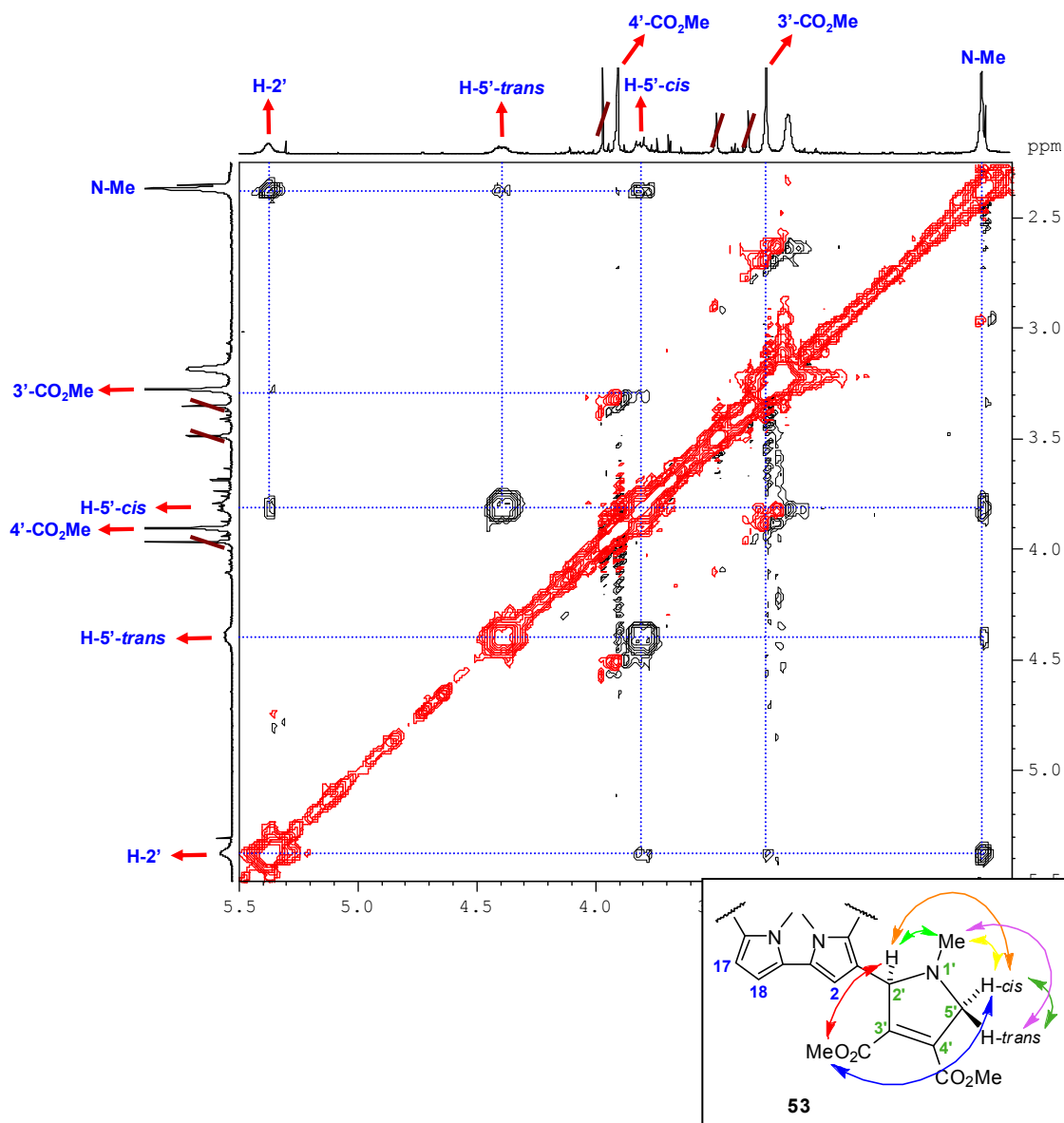
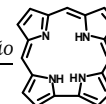


Figura 35 - Expansão do espectro de NOESY do cicloaducto **53** e estrutura do mesmo assinalando as principais correlações existentes.

A correlação que se verifica entre o sinal de H-2' e o dos prótons metílicos do grupo 3'-CO₂Me permitiu a atribuição dos grupos 3'-CO₂Me e 4'-CO₂Me, dado que pelo espectro de HMBC não nos foi possível realizar essa atribuição, em oposição ao que foi realizado para os cicloaductos obtidos na reacção em que se utilizou o fumarato de dimetilo como dipolarófilo. Observam-se ainda correlações entre o sinal do protão β-pirrólico H-2 e os dos prótons do grupo N-Me e H-5'-*trans*.

Através do espectro de NOESY do cicloaducto **53** (Figura 35) foi também possível verificar que os prótons H-2' e H-5'-*cis* se encontram do mesmo lado do sistema pirrolidina

formado, dado que se observa uma correlação entre eles. Observa-se também a já esperada correlação entre H-5'-*cis* e H-5'-*trans*. Verifica-se ainda uma correlação entre o protão H-2' e o protão β -pirrólico H-2 (não apresentada), indicando que existe alguma liberdade de rotação do anel pirrolidina relativamente ao macrociclo corrólico.

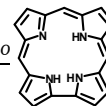
As atribuições referidas foram confirmadas por outros estudos de RMN, nomeadamente pelo espectro de HSQC, que permitiu identificar inequivocamente os sinais correspondentes à ressonância dos protões metilénicos H-5'-*cis* e H-5'-*trans*, dado que acoplam ambos com o sinal a δ 60,9 ppm referente ao carbono C-5'. Através do espectro de HMBC verifica-se que o sinal em forma de singuleto a δ 2,37 ppm, relativo à ressonância dos protões do grupo N-Me, se correlaciona com os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-5' e C-2' a δ 60,9 e 70,8 ppm. Verifica-se ainda que os dois sinais em forma de singuleto a δ 3,28 e 3,90 ppm, correspondem à ressonância dos protões metílicos dos grupos 3'-CO₂Me e 4'-CO₂Me, respectivamente, dado que se correlacionam com os dois sinais a δ 163,6 e 164,2 ppm observados no espectro de RMN ¹³C, correspondentes à ressonância dos carbonos carbonílicos dos dois grupos éster 4'-CO₂Me e 3'-CO₂Me, respectivamente.

O cicloaducto **53** foi também analisado por espectrofotometria de UV-Vis, tendo sido obtido um espectro com um perfil idêntico ao do derivado formilado de partida.

Note-se que para além do cicloaducto **53**, se obteve ainda uma mistura complexa de material corrólico muito mais polar, provavelmente relacionado com produtos de degradação.

Esta reacção necessitou de duas adições de dez equivalentes de acetilenodicarboxilato de dimetilo, quatro horas de reacção tendo sido recuperado 43% do derivado formilado de partida e obtido o cicloaducto esperado com um rendimento de 29%. Comparando este resultado com o resultado obtido anteriormente com o fumarato de dimetilo (uma adição de dois equivalentes, uma hora de reacção e consumo total do derivado formilado, podemos concluir que o acetilenodicarboxilato de dimetilo é relativamente menos reactivo que o fumarato de dimetilo no papel de dipolarófilo em reacções de cicloadição 1,3-dipolar, ao contrário do esperado.

No trabalho do grupo de Química Orgânica da Universidade de Aveiro já referido, em que foi avaliada a reactividade de macrociclos porfirínicos em reacções de cicloadição



1,3-dipolar com diferentes dipolarófilos,⁶² realizou-se uma reacção idêntica à descrita. Essa reacção decorreu durante 15 horas, tendo sido realizadas duas adições de dez equivalentes de dipolarófilo. Foi obtido com um rendimento de 38% o cicloaducto porfirínico **54a** (Figura 36), correspondente ao cicloaducto corrólico **53**, mas também o cicloaducto desidrogenado **54b** com um rendimento de 4%.

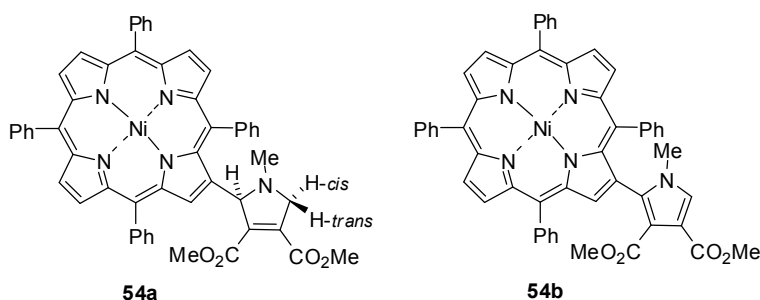


Figura 36 – Estrutura de dois cicloaductos porfirínicos obtidos por Silva *et al.*⁶² na reacção de cicloadição 1,3-dipolar da meso-tetrafenilporfirina formulada com acetilenodicarboxilato de dimetilo.

Neste trabalho, não foi isolado o cicloaducto corrólico correspondente ao derivado porfirínico **54b**. No entanto, considera-se que deverá ocorrer a sua formação, apesar de em menor rendimento relativamente ao descrito por Silva *et al.*⁶² Por observação do espectro de RMN ¹H do cicloaducto **53** apresentado (Figura 34), verifica-se a existência de sinais com menor intensidade na zona aromática e na zona alifática que sugerem a presença de um segundo derivado corrólico juntamente com o cicloaducto **53** no momento em que foi realizada a análise de RMN, sendo plausível colocar como hipótese que o segundo composto referido seja o cicloaducto corrólico desidrogenado, análogo ao derivado porfirínico **54b**.

2.4.3 – Reacção com fulereno C₆₀

O fulereno C₆₀, como já foi referido, também foi seleccionado como dipolarófilo. Neste caso, e em virtude da especificidade do fulereno C₆₀ no que diz respeito à sua solubilidade relativamente aos outros dipolarófilos utilizados, a reacção foi realizada num volume superior de solvente. Assim, a uma solução de 3-CHOGaTPFFC **45** em 32 mL de tolueno seco adicionaram-se 7 equivalentes de *N*-metilglicina e 3 equivalentes de fulereno C₆₀, decorrendo a

reacção a refluxo e sob atmosfera de azoto. Após 1 hora realizou-se o controlo da reacção por TLC e verificou-se que todo o derivado formilado de partida tinha sido consumido, e que tinha surgido um novo produto de cor verde arroxeadada. Deu-se a reacção por terminada e procedeu-se à purificação por cromatografia em coluna, tendo-se recolhido primeiro o fulereno que não reagiu (Figura 37-A), e depois o produto de cor verde arroxeadada (Figura 37-B).

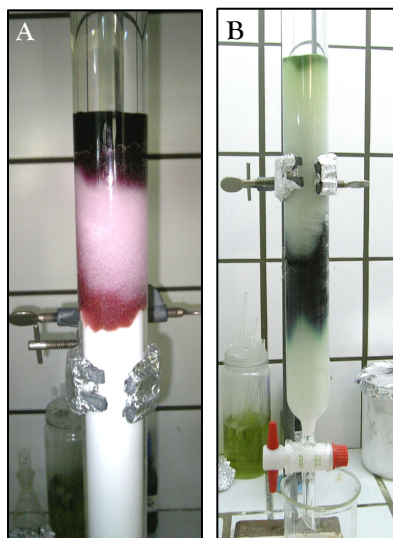
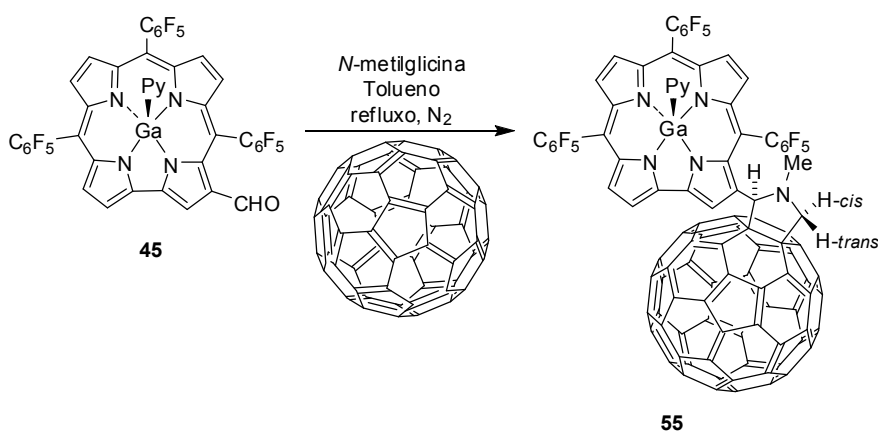
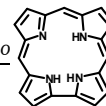


Figura 37 – Fotografias da cromatografia em coluna em que foi purificado o cicloaducto **55**,
A) Eluição do fulereno C₆₀ que não reagiu, **B)** Eluição do cicloaducto **55**.

O produto de cor verde arroxeadado foi caracterizado por MALDIMS, RMN ¹H, ¹⁹F, ¹³C, COSY, NOESY, HSQC, e HMBC, tendo sido identificado como sendo o cicloaducto **55** (Esquema 21), o qual foi obtido com um rendimento de 91%.



Esquema 21



A análise do cicloaducto **55** por MALDIMS revelou um pico a m/z 1638 correspondente ao ião molecular $[M+H]^+$.

A ausência de prótons no dipolarófilo facilitou a análise do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **55**, o qual foi realizado em clorofórmio deuterado com adição de algumas gotas de piridina deuterada, e apresenta na zona aromática (Figura 38-A) os sinais característicos correspondentes à ressonância dos sete prótons β -pirrólicos: um singuleto a δ 9,82 ppm correspondente à ressonância do protão H-2, e dois dupletos a δ 8,78 e 9,23 ppm relativos à ressonância dos prótons H-17 e H-18, respectivamente. Três dos restantes quatro prótons β -pirrólicos surgem sob a forma de dupletos a δ 8,64, 8,67 e 8,89 ppm, encontrando-se o quarto protão β -pirrólico sob o sinal dos prótons *orto* da piridina livre. Esta, como já foi justificado anteriormente, resulta da sua substituição como ligando axial do ião de gálio(III) pela piridina deuterada adicionada ao clorofórmio deuterado usado como solvente na análise de RMN.

Na zona alifática do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **55** (Figura 38-B), verifica-se a existência de quatro sinais correspondentes à ressonância dos prótons do anel pirrolidina formado. Observam-se dois sinais na forma de singuleto a δ 3,00 e 5,65 ppm gerados pela ressonância dos prótons metílicos do grupo N-Me e do protão H-2', respectivamente. Os prótons metilénicos H-5'-*cis*^d e H-5'-*trans* surgem na forma de dupletos a δ 4,19 e 5,15 ppm, respectivamente.

^d A referência *cis* ou *trans* atribuída aos prótons metilénicos H-5'-*cis* e H-5'-*trans* foi realizada tendo em conta a sua relação *cis* ou *trans* relativamente ao protão H-2'.

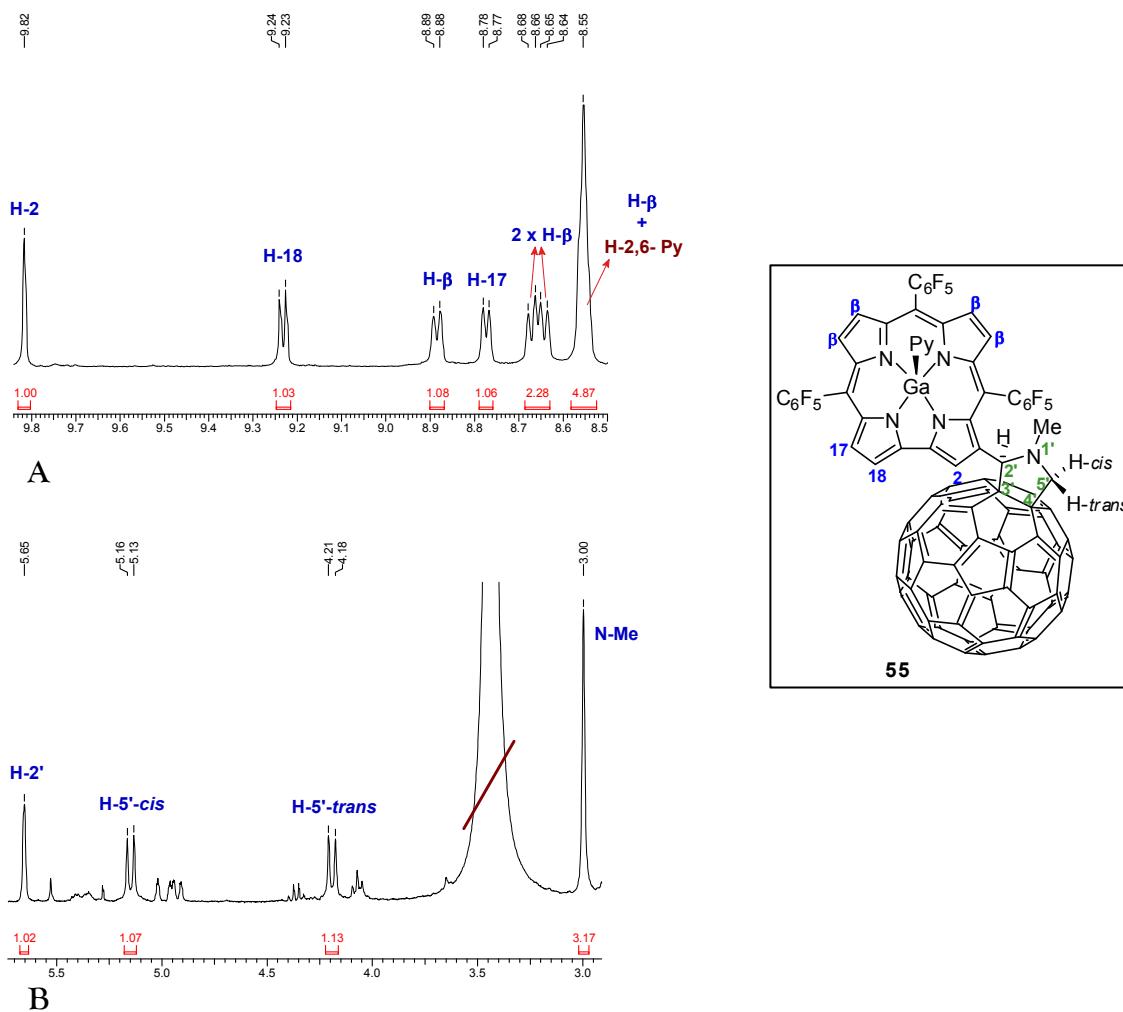


Figura 38 – Expansões das zonas aromática (A) e alifática (B) do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **55**.

As atribuições apresentadas foram realizadas recorrendo à análise dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC e NOESY do cicloaducto **55**.

Através do espectro de HSQC foi possível identificar inequivocamente os sinais correspondentes à ressonância dos prótons metilénicos H-5'-*cis* e H-5'-*trans*, dado que se correlacionam ambos com o sinal a δ 70,5 ppm referente ao carbono C-5'.

No espectro de HMBC verifica-se uma correlação entre o sinal em forma de singuleto a δ 3,00 ppm relativo à ressonância dos prótons do grupo N-Me e os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-5' e C-2' (não apresentada). Verifica-se ainda uma correlação entre o sinal deste último carbono e o sinal referente ao próton H-5'-*trans* (Figura 39).

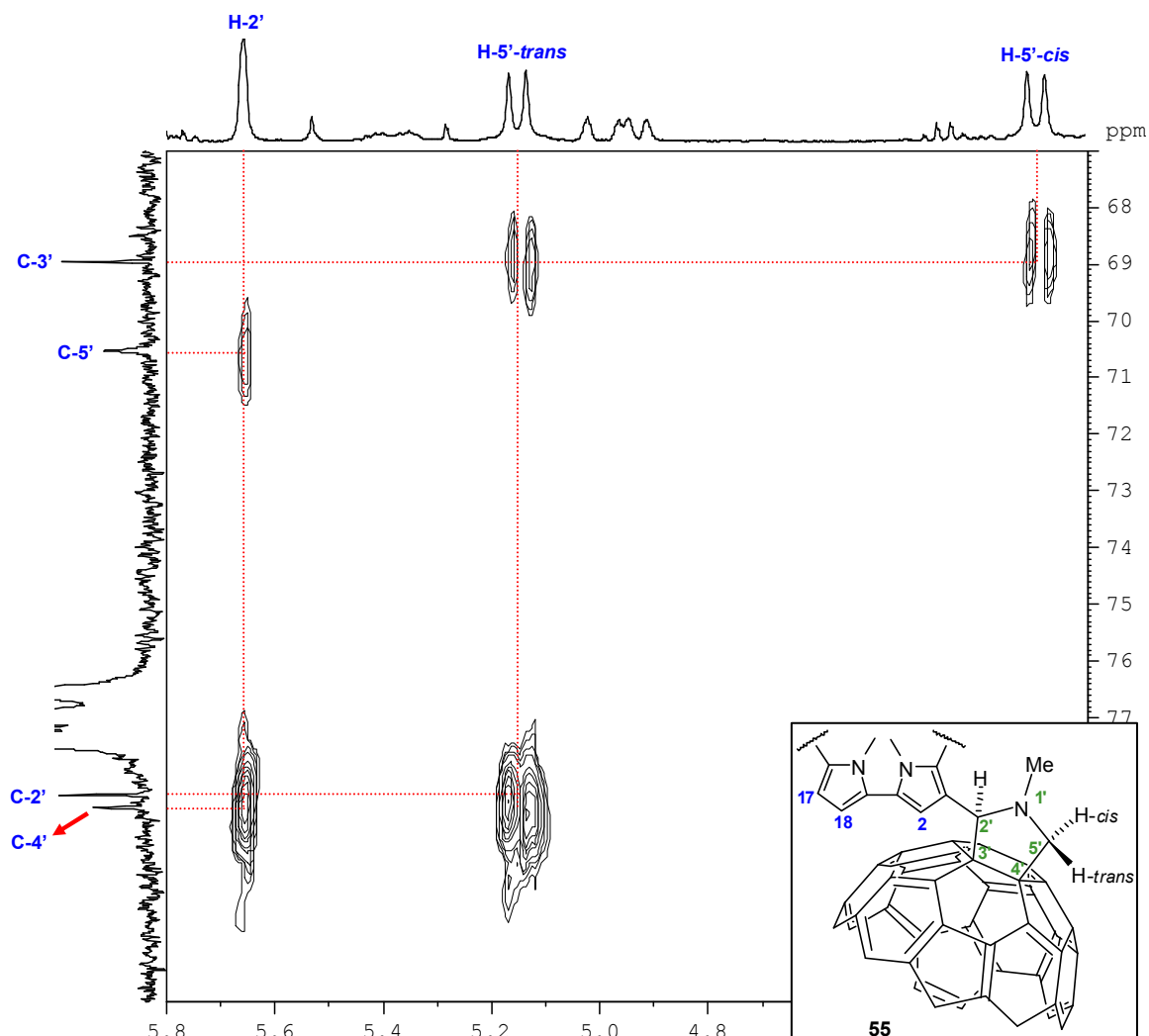
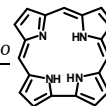


Figura 39 - Expansão do espectro de HMBC do cicloaducto 55.

Observa-se também que o protão H-2' acopla com o carbono C-4' e C-5'. Verifica-se ainda uma correlação entre os sinais dos protões H-5'-cis e H-5'-trans e o do carbono C-3'.

O espectro de NOESY (Figura 40) permitiu realizar os assinalamentos dos sinais encontrados no espectro de RMN ^1H relativos aos substituintes no anel pirrolidina do cicloaducto 55, verificando-se a já esperada correlação (não apresentada) entre os sinais dos protões β -pirrólicos H-17 e H-18, correlacionando-se este último com o do protão β -pirrólico H-2. Observa-se também uma correlação entre este e o dos protões metílicos do grupo N-Me.

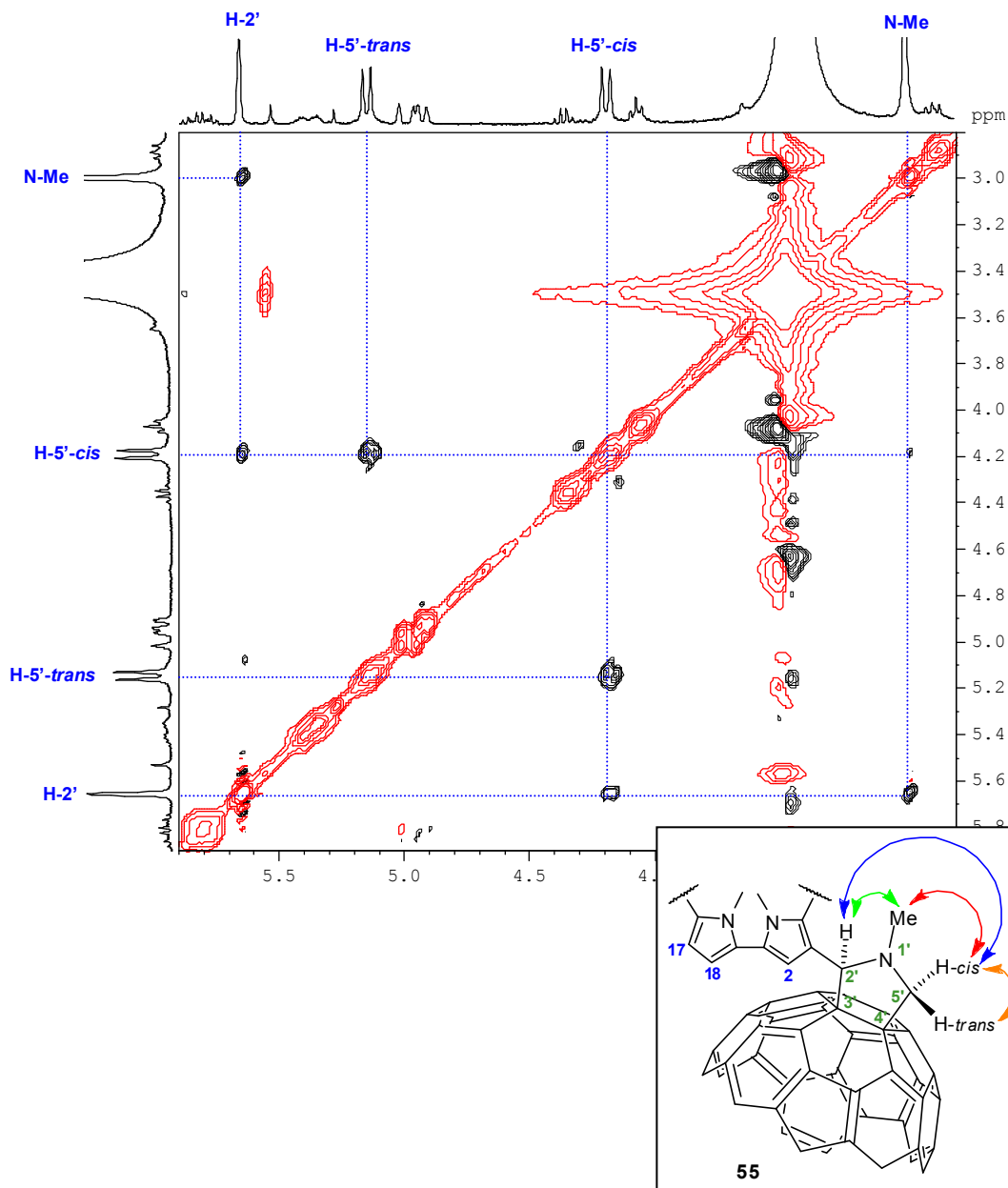
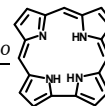


Figura 40 – Expansão do espectro de NOESY do cicloaducto **55** e estrutura do mesmo assinalando as correlações

No espectro de NOESY (Figura 40) verifica-se ainda que o sinal dos prótons do grupo N-Me se correlaciona com os dos prótons H-2' e H-5'-cis (fracamente). Entre os prótons H-2' e H-5'-cis observa-se um efeito NOE, o que nos indica que se encontram ambos do mesmo lado do anel pirrolidina formado. Observa-se também a já esperada correlação entre os sinais de H-5'-cis e de H-5'-trans.

Verificam-se ainda correlações entre os sinais dos prótons H-2', H-5'-trans (fraca) e dos prótons metílicos do grupo N-Me com o sinal do próton β -pirrólico H-2, o que nos indica que



existe alguma liberdade de rotação do anel pirrolidina formado relativamente ao macrociclo corrólico.

Por análise dos resultados obtidos, concluiu-se que o fulereno C_{60} reage com o ileto de azometino corrólico originando o respectivo aducto de cicloadição 1,3-dipolar com óptimo rendimento (91%).

Na publicação de Drovetskaya *et al.*,⁶³ já referida, foi realizada uma reacção idêntica à descrita neste trabalho, tendo sido utilizada o 5,10,15-tetrafenilporfirinatóníquel(II) formilado como precursor do ileto de azometino e o fulereno C_{60} como dipolarófilo, obtendo-se um cicloaducto análogo ao cicloaducto **55**. No entanto, o derivado porfirina-fulereno foi obtido após três horas de reacção com um rendimento de 40%. Dado que no presente trabalho o cicloaducto **55** foi obtido após 1 hora de reacção com um rendimento de 91%, mais uma vez demonstra-se que o derivado corrólico formilado 3-CHO-GaTPFFC **45** e o respectivo ileto de azometino são mais reactivos do que os seus análogos porfirínicos.

2.4.4 – Reacção com quinonas

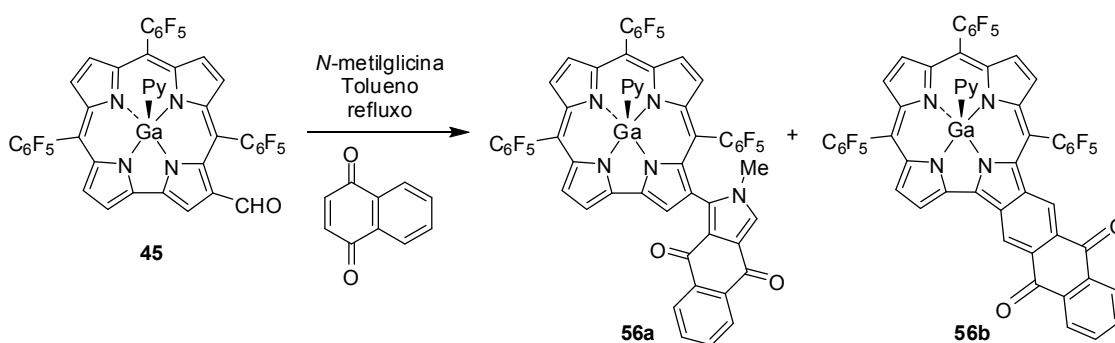
No seguimento do trabalho realizado decidiu-se estender a reacção de cicloadição 1,3-dipolar a dipolarófilos do tipo quinona. O procedimento sofreu pequenas alterações, nomeadamente, no que diz respeito ao número de equivalentes utilizados de quinona, o qual foi reduzido para 2 equivalentes, de forma a evitar que pudessem ocorrer reacções que conduzissem à degradação do macrociclo corrólico.

i) Reacção com a 1,4-naftoquinona

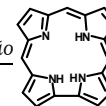
A primeira quinona seleccionada foi a 1,4-naftoquinona. Assim, a uma solução de 3-CHO-GaTPFFC **45** em tolueno seco, adicionaram-se 7 equivalentes de *N*-metilglicina e 2 equivalente de 1,4-naftoquinona, decorrendo a reacção a refluxo sob atmosfera de azoto. Após três horas de reacção analisou-se a mistura reaccional por TLC e verificou-se que o composto de partida tinha ido todo consumido, e que se tinham formado quatro produtos

novos. O produto de maior R_f apresentava uma coloração castanha clara, seguia-se um de coloração verde e por fim os restantes dois que apresentavam cor arroxeada. Deu-se a reacção por terminada e procedeu-se à purificação da mistura reaccional por TLC preparativa, tendo sido isoladas as quatro fracções. No entanto, verificou-se que as duas fracções correspondentes aos compostos de cor arroxeadas não eram estáveis e durante a purificação se transformavam na fracção verde também existente na mistura reaccional. Colocou-se como hipótese que os dois compostos de cor arroxeada correspondessem a cicloaductos em que o anel pirrolidina formado estivesse num estado de oxidação diferente do correspondente ao do composto constituinte da fracção verde mais estável. Assim, decidiu-se alterar o procedimento experimental da reacção, realizando a reacção exposta ao ar até que os dois produtos de cor arroxeada desaparecessem. Nestas condições, a análise por TLC da mistura reaccional realizada após sete horas de reacção revelou a existência, como previsto, de apenas dois produtos: o de maior valor de R_f de cor castanha clara e o de menor valor de R_f de cor verde. Deu-se a reacção por terminada e procedeu-se à purificação da mistura reaccional por TLC preparativa, tendo sido isoladas duas fracções.

O composto correspondente à segunda fracção, de cor verde, foi obtido com um rendimento de 27%, e após caracterização por MALDIMS, RMN ^1H , ^{19}F , ^{13}C , COSY, NOESY, HSQC, e HMBC, foi identificado como sendo o já esperado cicloaducto mas numa forma oxidada **56a** (Esquema 22). O composto correspondente à primeira fracção, de cor castanha clara e de maior valor de R_f , foi obtido com um rendimento de 46% e após caracterização recorrendo às diversas técnicas foi identificado como sendo o cicloaducto **56b** cuja obtenção foi inesperada (Esquema 22).



Esquema 22



Relativamente ao cicloaducto **56a**, a sua análise por MALDIMS confirmou a estrutura esperada, dado ter revelado um pico a m/z 1072 correspondente ao ião molecular $[M+H]^+$.

O espectro de RMN ^1H do cicloaducto **56a**, realizado em clorofórmio deuterado com adição de algumas gotas de piridina deuterada, apresenta na zona aromática (Figura 41-A), tal como esperado, os sinais característicos correspondentes à ressonância dos sete prótons β -pirrólicos: um singuleto a δ 9,25 ppm correspondente à ressonância do protão H-2 e dois dupletos a δ 8,80 e 9,17 ppm relativos à ressonância dos protões H-17 e H-18, respectivamente. A ressonância de três dos restantes quatro protões β -pirrólicos surgem sob a forma de dupletos a δ 8,65, 8,69 e 8,91 ppm, encontrando-se o quarto protão β -pirrólico sob o sinal dos protões *orto* da piridina livre que se encontra no meio após substituição pela piridina deuterada adicionada.

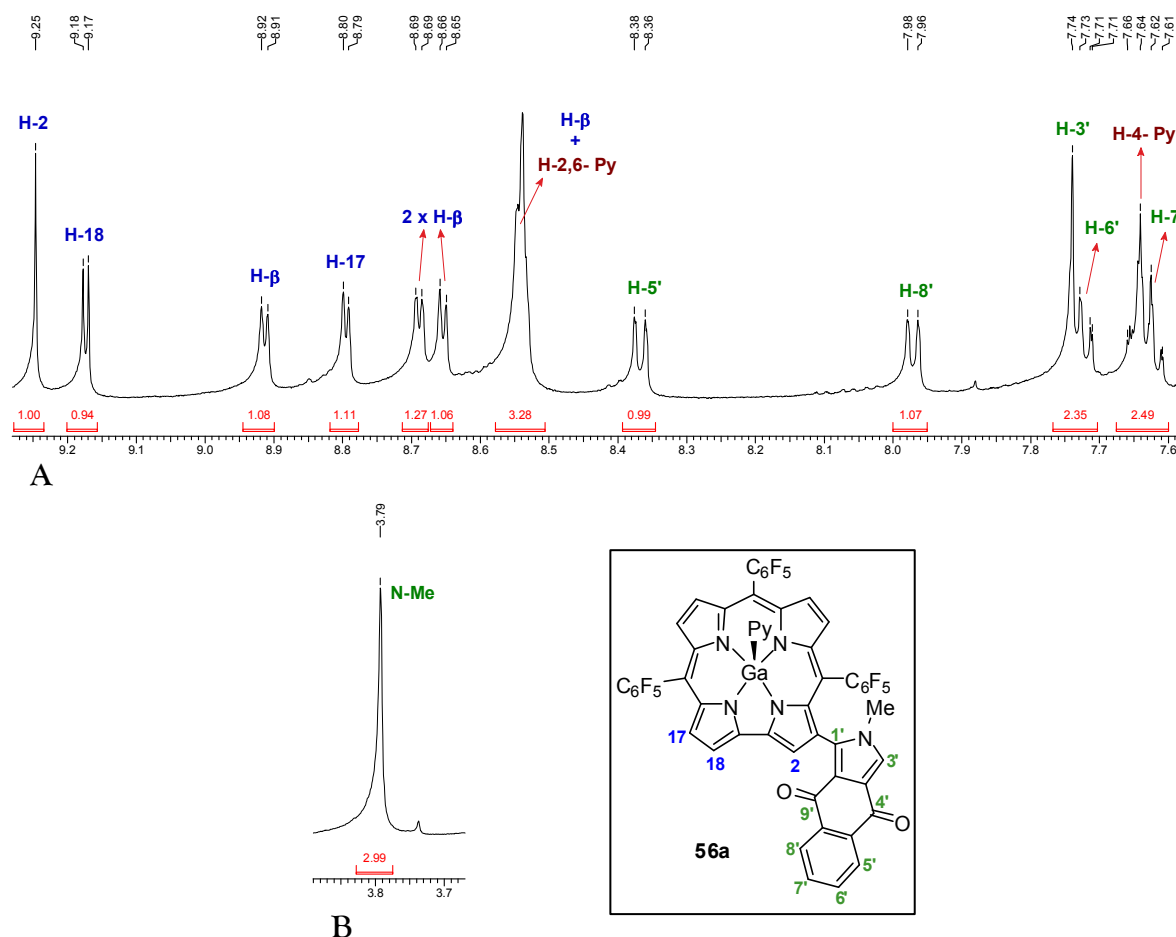


Figura 41 - Expansões da zonas aromática (A) e da zona alifática (B) do espectro de RMN ^1H do cicloaducto β -substituído **56a**.

Na zona aromática do seu espectro de RMN ^1H é possível observar ainda o sinal na forma de singuleto devido à ressonância do protão H-3' a δ 7,74 ppm. Este sinal sobrepõe-se ao sinal correspondente à ressonância do protão H-6' que surge assim na forma de multipeto a δ 7,71 - 7,74 ppm. O sinal referente à ressonância do protão H-7' surge também na forma de multipeto a δ 7,61 - 7,65 ppm, dado que se encontra sob o sinal do protão *para* da piridina livre no meio. Os dois sinais em forma de dupeto que surgem a δ 7,97 e 8,37 ppm correspondem à ressonância dos protões H-8' e H-5', respectivamente. Na zona alifática do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **56a** (Figura 41-B) surge um singuleto a δ 3,79 ppm correspondente à ressonância dos protões metílicos do grupo N-Me.

As atribuições apresentadas foram realizadas recorrendo à análise dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC e NOESY do cicloaducto **56a**.

No espectro de RMN ^{13}C verifica-se a existência de dois sinais a δ 178,9 e 180,0 ppm correspondentes à ressonância dos carbonos carbonílicos C-9' e C-4', respectivamente. Através do espectro de HMBC (Figura 42) verifica-se que o sinal atribuído a C-9' se correlaciona apenas com o sinal referente à ressonância do protão H-8', enquanto que o sinal atribuído a C-4' se correlaciona com os sinais dos protões H-3' e H-5'.

No espectro de HMBC verifica-se também uma correlação entre o sinal em forma de singuleto a δ 3,79 ppm relativo à ressonância dos protões metílicos do grupo N-Me e os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-1' e C-3' (não apresentada), o que permitiu identificar estes carbonos, e consequentemente, pelo espectro de HSQC confirmar o sinal correspondente à ressonância do protão H-3' a δ 7,74 ppm.

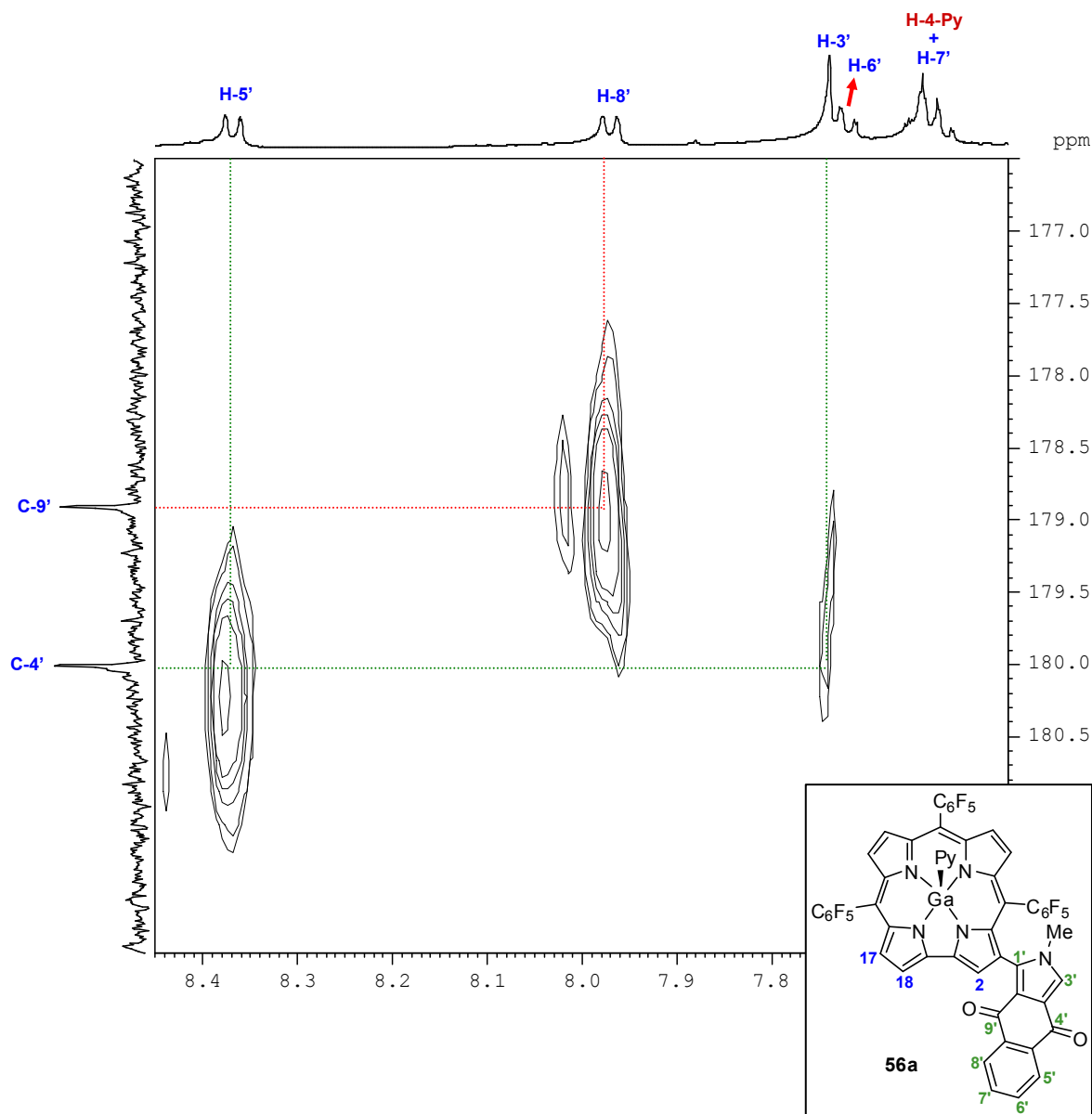
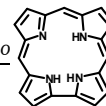


Figura 42 - Expansão do espectro de HMBC do cicloaducto **56a**.

Relativamente ao cicloaducto **56b**, a sua análise por MALDIMS revelou um pico a m/z 1042 correspondente ao ião molecular M^{+} . Este valor corresponde ao valor da massa molecular do cicloaducto 1,3-dipolar **56a** subtraído de uma molécula de metilamina.

O espectro de RMN ^1H do cicloaducto **56a** (Figura 43), realizado em clorofórmio deuterado com adição de algumas gotas de piridina deuterada, apresenta-se com um perfil bastante diferente do encontrado no espectro do derivado 3-CHO-GaTPFFC **45** de partida (Figura 17). Numa primeira análise, verifica-se a ausência do sinal em forma de singuleto na zona alifática a integrar para três prótons gerado pela ressonância dos prótons metílicos do

grupo N-Me. Para além disso, observa-se também a ausência do sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância do protão β -pirrólico H-2, o que sugeriu que teria ocorrido reacção envolvendo esta posição. Surgem dois sinais em forma de duplete a δ 8,91 e 9,62 ppm, devidos à ressonância dos protões H-17 e H-18, respectivamente, e quatro dupletos a δ 8,59, 8,67, 8,80, 8,85 ppm gerados pela ressonância dos restantes quatro protões β -pirrólicos.

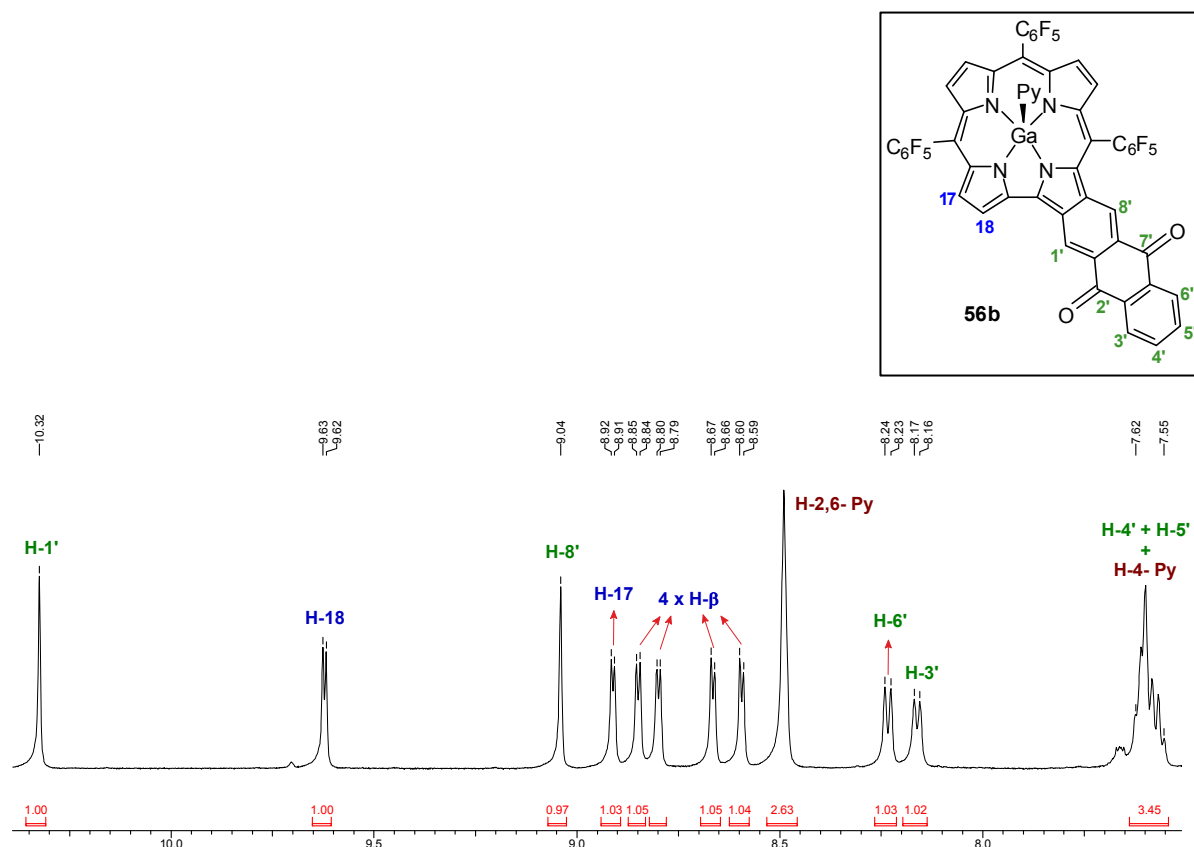
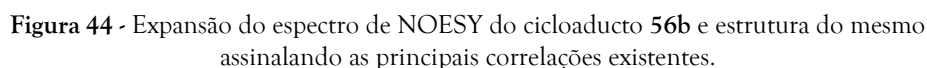


Figura 43 - Expansão da zona aromática do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **56b**.

Embora o espectro tivesse uma aparência muito clara, foi necessário recorrer à análise dos espectros de COSY, HSQC, HMBC e NOESY para caracterizar e identificar o produto obtido.

Dada a simetria do resíduo de antraquinona, o espectro de NOESY do cicloaducto **56b** (Figura 44) foi essencial para identificar inequivocamente os sinais correspondentes aos protões deste resíduo. Assim, a correlação que se verifica no espectro de NOESY entre os sinais dos protões H-17 e H-18, juntamente com a correlação deste último com o do singuleto a δ 10,32 ppm, permitiu identificar este último como sendo devido à ressonância do protão H-1'.



No espectro de RMN ^1H (Figura 43) os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-4' e H-5' surgem sobrepostos juntamente com o sinal referente à ressonância do próton *para* da piridina livre que foi substituída pela piridina deuterada adicionada. Este conjunto de três prótons surge na forma de multipeto a δ 7,57 - 7,62 ppm.

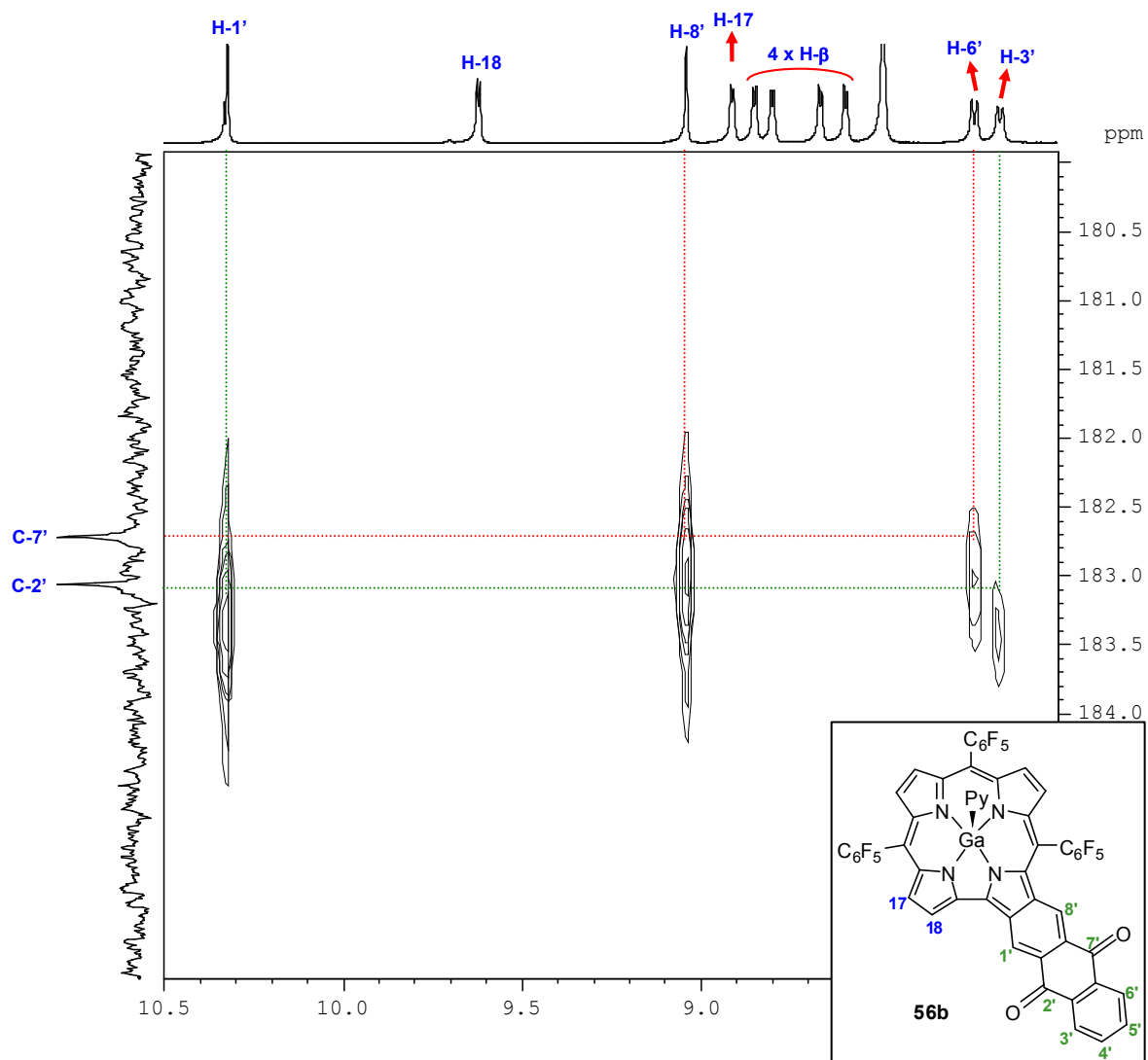


Figura 45 - Expansão do espectro de HMBC do cicloaducto **56b**.

Ao comparar o espectro de RMN ^1H do cicloaducto **56b** com os espectros de RMN ^1H dos restantes cicloaductos β -substituídos já discutidos, verifica-se que o sinal gerado pela ressonância do protão H-18 surge mais desprotegido (δ 9,62 ppm) que no caso dos derivados β -substituídos já apresentados (aproximadamente δ 9,20 ppm). Esta diferença pode ser explicada pelo efeito anisotrópico do grupo carbonilo do resíduo de antraquinona que provoca a desprotecção do protão H-18.

Durante estes estudos foi ainda possível obter por cristalização lenta a partir de diclorometano e hexano cristais com características adequadas para estudos por difracção de Raio X que permitiram confirmar a estrutura proposta para o cicloaducto **56b** (Figura 46).⁷⁰

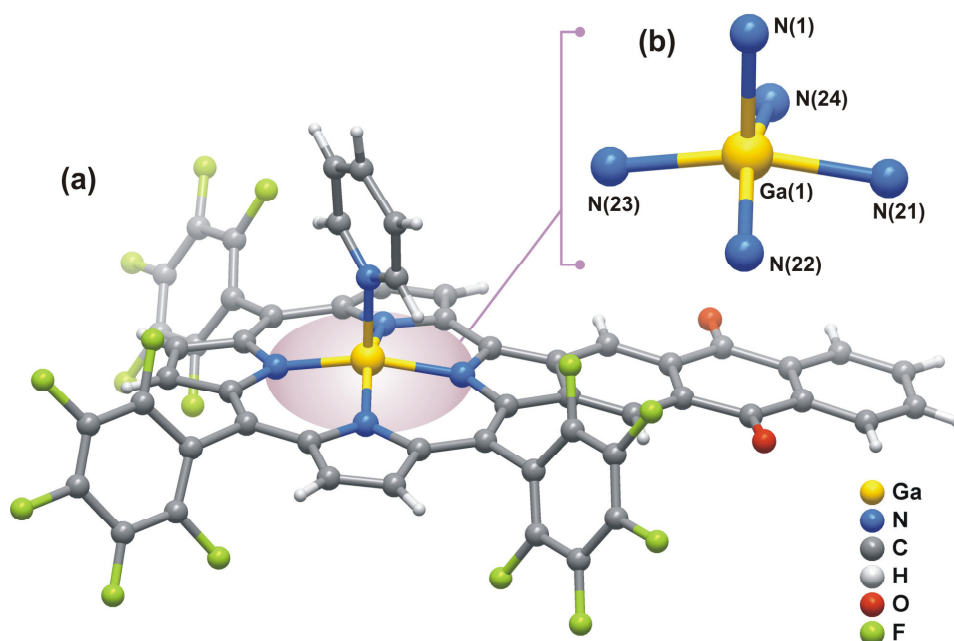
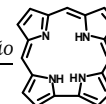
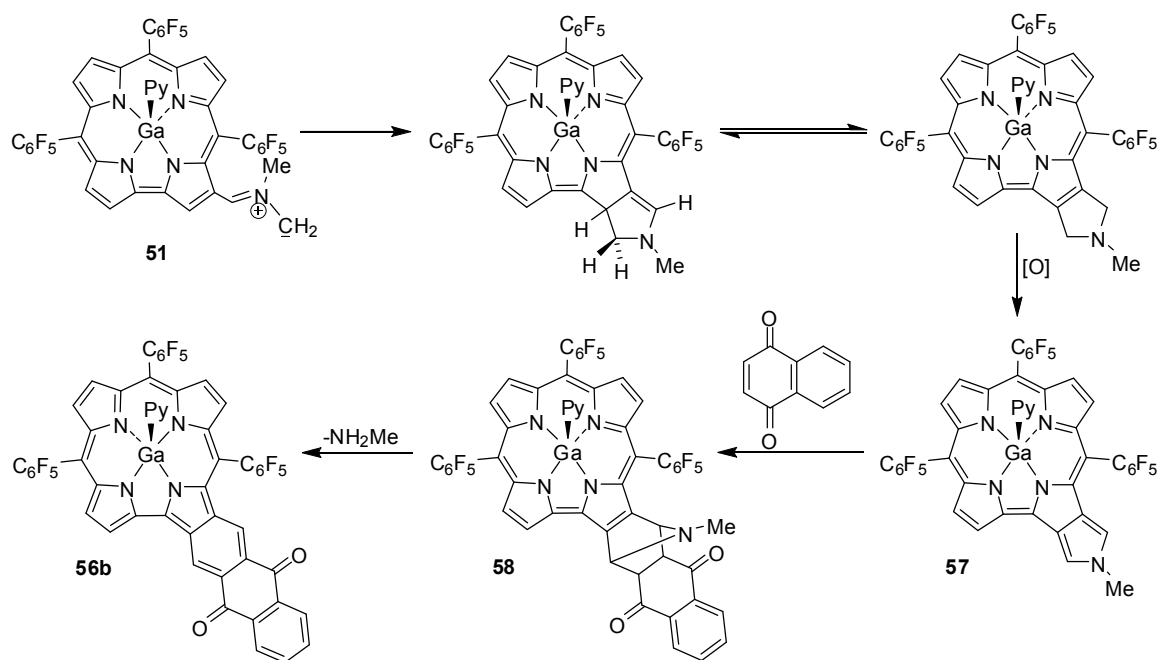


Figura 46 - (a) Unidade molecular presente na estrutura cristalina do cicloaducto **56b** (b) Vista detalhada do ambiente de coordenação do ião Ga(III) central, assemelhando-se a uma pirâmide quadrangular distorcida ligeiramente elevada

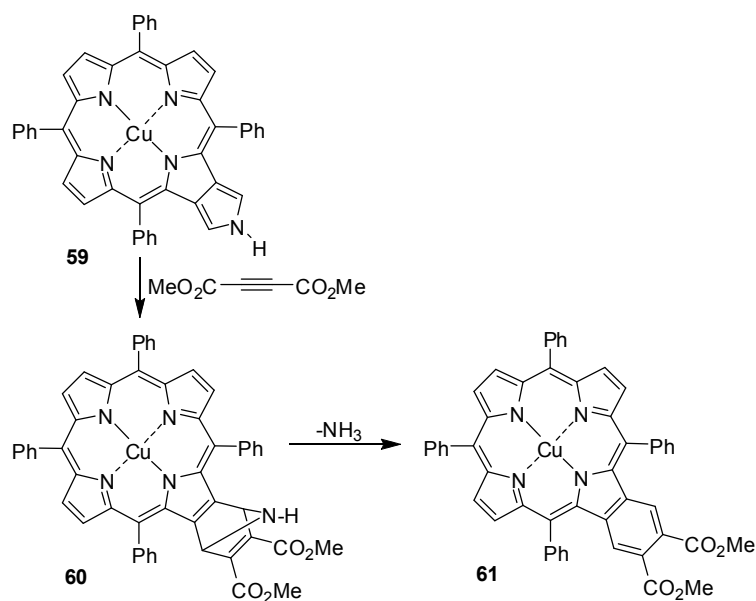
Como já foi referido, o cicloaducto **56a** era um dos compostos esperados, sendo obtido por reacção do ileto de azometino corróico com a 1,4-naftoquinona, seguindo-se um passo de desidrogenação que levou à aromatização do anel pirrolidina formado. Todavia, para além deste foi também obtido o cicloaducto **56b**, com uma estrutura bastante interessante mas cuja formação foi inesperada e consequentemente muito difícil de identificar.

O mecanismo proposto para a formação do cicloaducto **56b** envolve a 1,5-electrociclicização do ileto de azometino, seguida de desidrogenação, formando-se assim o pirrolo[3,4-*b*]corról **57** (Esquema 23). Este reage com a 1,4-naftoquinona presente no meio reaccional através de uma reacção de Diels-Alder [4+2] originando o produto bicíclico **58**, que ao sofrer desaminação gera o cicloaducto **56b**.

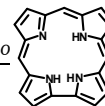


Esquema 23

Esta proposta de mecanismo é sustentada por estudos anteriores reportados por Vicente *et al.*,^{71, 72} que reportaram a reacção entre a pirrolo[3,4-*b*]porfirina **59** com acetilenodicarboxilato de dimetilo originando o produto bicíclico **60**, que deixado em solução a refluxo de tolueno durante 12 horas sofre desaminação, originando a correspondente benzoporfirina **61** (Esquema 24).



Esquema 24



De forma a tentar comprovar o mecanismo proposto, focámos os nossos esforços na obtenção dos seus intermediários, dado que no caso em que o macrociclo porfirínico foi utilizado,^{71, 72} quer a pirrolo[3,4-*b*]porfirina, quer o produto bicíclico são isolados.

Com o objectivo de isolar o derivado do tipo pirrolo[3,4-*b*]corrol **57** foram realizadas várias experiências. A primeira consistiu em repetir a reacção, mas na ausência de dipolarófilo, ou seja, colocou-se em solução apenas o derivado formilado **45** e *N*-metilglicina a refluxo de tolueno. Após aproximadamente 10 horas, não se tendo verificado alterações deu-se a reacção por terminada. Colocou-se como hipótese que a presença de um oxidante (por exemplo, a 1,4-naftoquinona) fosse essencial para a síntese do derivado pretendido. Assim, realizaram-se várias experiências utilizando diferentes oxidantes, tais como, *p*-cloranil, DDQ, óxido de manganês, paládio e iodo molecular. No caso do *p*-cloranil e DDQ, verificou-se que ocorria degradação completa do derivado formilado. No caso do óxido de manganês e paládio, verificou-se que ocorria reacção, em paralelo com bastante degradação. No entanto, os produtos obtidos foram isolados em pequena quantidade e a sua análise por MALDIMS não corroborava uma estrutura do tipo pirrolo[3,4-*b*]corrol **57**. A experiência realizada utilizando iodo molecular como oxidante, apesar de ocorrer também com bastante degradação, deu origem a produtos cuja análise por MALDIMS indicava compostos com uma estrutura do tipo dimérica. Testámos por fim a realização da reacção substituindo o tolueno como solvente por nitrobenzeno, o qual é muito utilizado, por exemplo, como oxidante em reacções de síntese de meso-tetra-arilporfirinas.⁷³ No entanto, paralelamente com alguma degradação, os produtos obtidos foram isolados em pequena quantidade e a sua análise por MALDIMS também não era indicativa de uma estrutura do tipo pirrolo[3,4-*b*]corrol **57**.

Dado que todas as tentativas realizadas para a obtenção e isolamento do pirrolo[3,4-*b*]corrol **57** foram infrutíferas, decidiu-se concentrar esforços na obtenção do derivado bicíclico **58**. As tentativas para a sua obtenção foram executadas seguindo um procedimento semelhante ao que permitiu obter os dois cicloaductos **56a** e **56b**, tendo-se feito variar quer a temperatura quer o tempo de reacção. Todavia, não foi possível obter e isolar o derivado bicíclico pretendido, tendo sido obtidos os produtos já referidos anteriormente neste trabalho. Este resultado pode ser explicado tendo em conta que a formação do cicloaducto **56b** é muito rápida, em comparação com a formação da benzoporfirina **61** (obtida por reacção da

pirrolo[3,4-*b*]porfirina **59** com acetilenodicarboxilato de dimetilo), para a qual são necessárias mais de 12 horas. Para além disso, o derivado bicíclico **58** possui na sua estrutura dois grupos aromáticos (macrociclo corrólico e 1,4-naftoquinona), o deverá favorecer a desaminação e aromatização do anel de seis lados formado. Por outro lado, a existência de dois prótons ácidos vizinhos aos grupos carbonílicos também deverá favorecer a desaminação do derivado bicíclico **58**.

Por análise dos resultados obtidos conclui-se que a 1,4-naftoquinona é um bom dipolarófilo em reacções de cicloadição 1,3-dipolar com o ileto de azometino corrólico originando o respectivo aducto de cicloadição 1,3-dipolar. Para além disso, conclui-se que existe uma competição do ileto de azometino corrólico e do derivado pirrolo[3,4-*b*]corrol pela 1,4-naftoquinona, sendo através deste último obtido um produto do tipo corrol-quinona fundido com bons rendimentos.

Estes resultados são diferentes dos que foram reportados pelo Grupo de Aveiro. no seu estudo com a porfirina formilada e este dipolarófilo,⁶² onde foram obtidos o aducto de cicloadição 1,3-dipolar di-desidrogenado **62a** (Figura 47) e a correspondente forma tetra-desidrogenada **62b**, análogo ao cicloaducto **56a**. No entanto, nesses estudos não foi obtido qualquer derivado análogo ao cicloaducto **56b**.

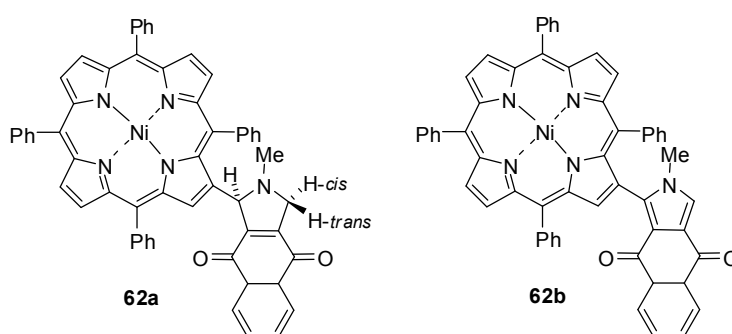
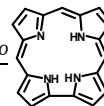


Figura 47 - Estrutura de dois cicloaductos porfirínicos obtidos por Silva *et al.*⁶² na reacção de cicloadição 1,3-dipolar da meso-tetrafenilporfirina formilada com 1,4-naftoquinona.

Contudo, há que ter em atenção que na primeira reacção realizada e descrita em que se utilizou a 1,4-naftoquinona como dipolarófilo, foram obtidos dois compostos de cor arroxeadas,



que se verificou transformarem-se no cicloaducto **56a** aquando da purificação, tendo sido colocada como hipótese que estes dois compostos tivessem estados de oxidação diferentes do estado de oxidação do cicloaducto **56a** final. Se esta hipótese for verdadeira, poder-se-á dizer que as reacções em que foram utilizados os derivados corrólico e porfirínico dão origem a produtos β -susbtituídos análogos. No entanto, no caso do derivado corrólico o produto β -susbtituído final **56a** foi obtido após 7 horas de reacção, enquanto que no caso do derivado porfirínico após 8 a 10 horas, apesar de se ter formado o produto final **62b** (36%), ainda existia uma grande quantidade (60%) de produto β -susbtituído di-desidrogenado **62a**. Em termos de rendimentos, a reacção com o derivado corrólico deu origem a uma menor quantidade de produto β -susbtituído **56a** (46%), mas isso deve-se em parte à reacção competitiva que conduziu à formação do cicloaducto **56b**, a qual, como já foi referido, não ocorreu no caso da reacção com o derivado porfirínico.

ii) Reacção com 1,4-benzoquinona

Após os interessantes resultados obtidos na reacção de cicloadição 1,3-dipolar em que foi utilizada a 1,4-naftoquinona como dipolarófilo, colocou-se a questão se com outras quinonas se teria um comportamento análogo. Assim, estendeu-se este estudo à 1,4-benzoquinona. Desta forma, e seguindo um procedimento em tudo semelhante ao descrito para o caso da 1,4-naftoquinona, a uma solução de 3-CHO-GaTPFFC em tolueno seco, adicionaram-se 7 equivalentes de *N*-metilglicina e 2 equivalentes de 1,4-benzoquinona, decorrendo a reacção a refluxo. Após 1 hora analisou-se a mistura reaccional por TLC e verificou-se a existência de um produto reaccional em grande quantidade e de uma pequena quantidade de composto de partida, pelo que se deu a reacção por terminada. Procedeu-se à purificação por TLC preparativa, tendo sido recolhidas as 3 fracções assinaladas na Figura 48.

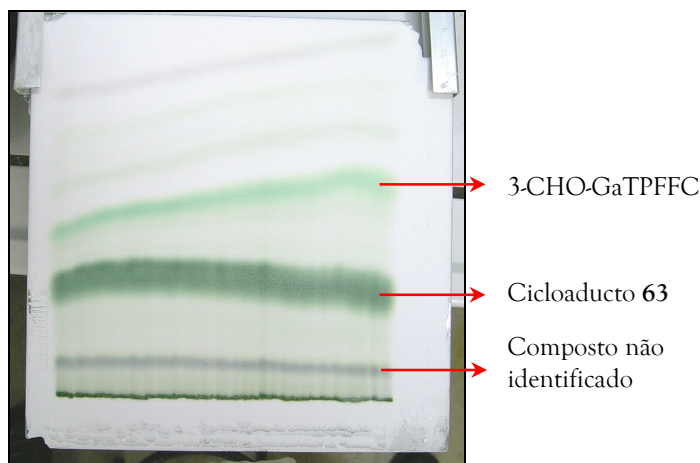
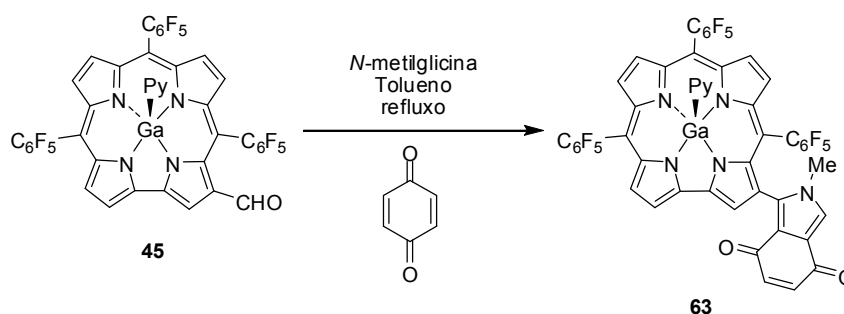


Figura 48 – Fotografia de uma TLC preparativa em que se realizou a purificação da reacção de cicloadição 1,3-dipolar do composto **45** com 1,4-benzoquinona.

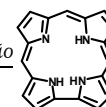
A primeira fracção isolada, com maior valor de R_f e de cor verde, correspondeu ao 3-CHO-GaTPFFC **45** de partida, tendo sido recuperado em quantidade vestigial. A terceira fracção isolada, com menor valor de R_f e de cor arroxeada, foi obtida em quantidade muito pequena, não tendo sido possível realizar a sua identificação até ao momento. A segunda fracção isolada, maioritária e de cor verde arroxeada, foi obtida com um rendimento de 90%, e após caracterização por MALDIMS, RMN ^1H , ^{19}F , ^{13}C , COSY, HSQC, e HMBC, foi identificada como correspondendo ao cicloaducto **63** (Esquema 25).



Esquema 25

A análise do cicloaducto **63** por MALDIMS revelou um pico a m/z 1022 correspondente ao ião molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$.

O espectro de RMN ^1H do cicloaducto **63**, realizado em clorofórmio deuterado com adição de algumas gotas de piridina deuterada, apresenta na zona aromática (Figura 49-A) os sinais característicos correspondentes à ressonância dos sete prótons β -pirrólicos: um singuleto a



δ 9,18 ppm correspondente à ressonância do protão H-2, e dois dupletos a δ 8,79 e 9,16 ppm devidos à ressonância dos protões H-17 e H-18, respectivamente. Os sinais dos restantes quatro protões β -pirrólicos surgem sob a forma de dupletos a δ 8,56, 8,65, 8,72 e 8,90 ppm. O restante espectro (Figura 49-B) apresenta-se mais simples do que o espectro de RMN ^1H do aducto análogo obtido com a 1,4-naftoquinona. Observa-se a existência de dois singletos a δ 3,70 e 7,56 ppm, devidos à ressonância dos protões metílicos do grupo N-Me e do protão H-3', respectivamente, e ainda dois dupletos a δ 6,57 e 6,76 ppm, os quais são correspondentes à ressonância dos protões H-6' e H-5', respectivamente.

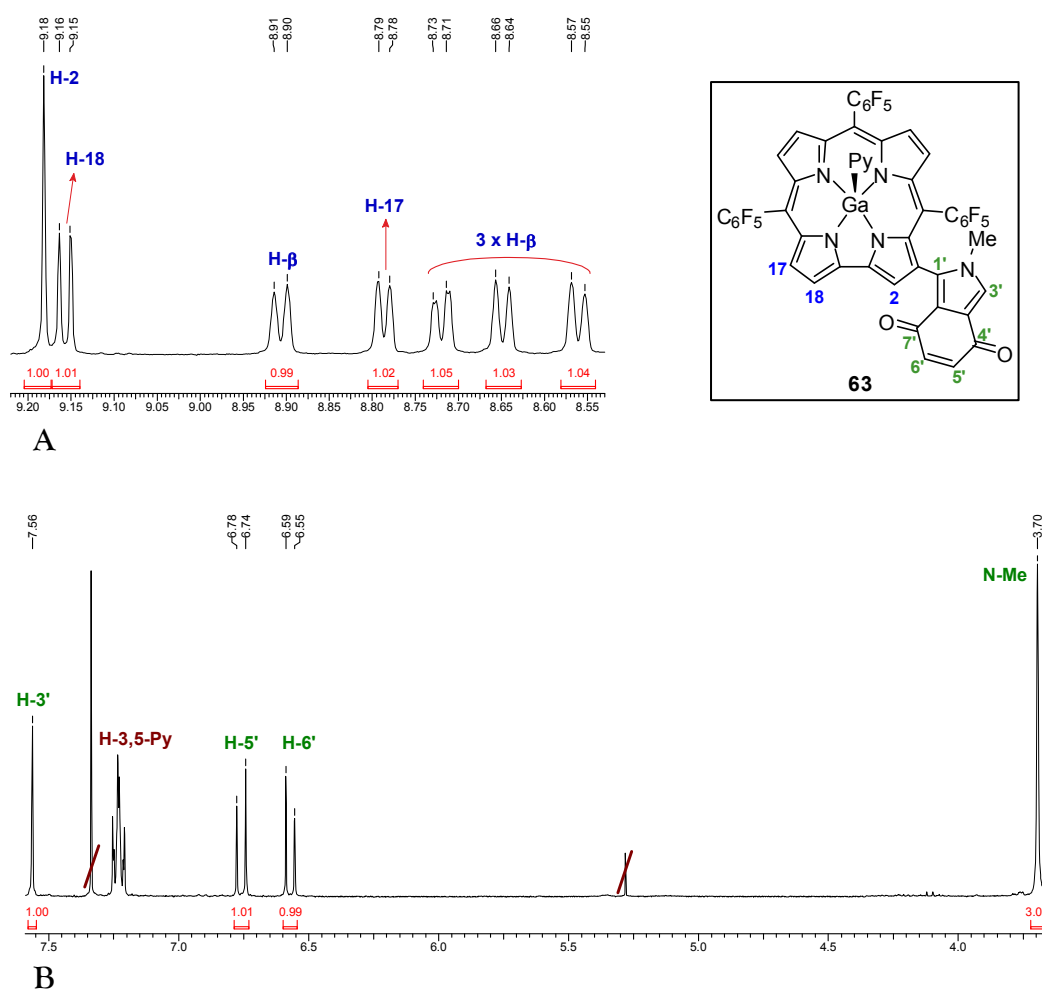


Figura 49 - Expansões do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **63**.

As atribuições apresentadas foram realizadas recorrendo à análise dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, e HMBC do cicloaducto **63** tendo sido realizada de forma

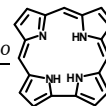
análoga à realizada para o cicloaducto 1,3-dipolar **56a**. A caracterização completa do cicloaducto **63** encontra-se descrita no ponto 2.6 - Parte experimental.

É de referir que os resultados obtidos com este dipolarófilo são análogos aos obtidos pelo Grupo de Aveiro⁶², quando utilizaram a porfirina formilada e a 1,4-benzoquinona, tendo obtido o derivado tetra-desidrogenado, análogo ao cicloaducto **63**, com um rendimento de 94%. Comparando este valor com o rendimento de obtenção do cicloaducto **63**, verificamos que são da mesma ordem de grandeza (94 e 90%, respectivamente). No entanto, há que ter em conta que a reacção realizada com o derivado porfirínico foi realizada utilizando 10 equivalentes de 1,4-benzoquinona, enquanto que a reacção com o derivado corrólico descrita neste trabalho foi realizada utilizando apenas 2 equivalentes. Desta forma, pode-se dizer que a 1,4-benzoquinona é um bom dipolarófilo em reacções de cicloadição 1,3-dipolar com o ileto de azometino corrólico originando o respectivo aducto de cicloadição com óptimo rendimento, até mesmo com melhor rendimento que quando perante o ileto de azometino porfirínico, demonstrando-se mais uma vez que o derivado corrólico formilado 3-CHO-GaTPFFC **45** e o respectivo ileto de azometino são mais reactivos do que os seus análogos porfirínicos.

Dados os resultados obtidos na reacção de cicloadição 1,3-dipolar em que se utilizou a 1,4-naftoquinona como dipolarófilo, e comparando com o resultado obtido na reacção em que se utilizou a 1,4-benzoquinona, verifica-se que esta não originou um derivado corrólico análogo ao cicloaducto **56b**. A explicação para esta diferença de resultados pode residir no facto de a 1,4-naftoquinona ser ligeiramente menos reactiva, o que terá permitido a formação do intermediário pirrolo[3,4-*b*]corrol **57**, o qual compete com a reacção do dipolarófilo com o ileto de azometino, dando assim origem ao cicloaducto **56b** e ao cicloaducto **56a**, respectivamente.

O cicloaducto **63** foi obtido totalmente desidrogenado em apenas 1 hora, em contraste com as 7 horas necessárias para que fosse obtido o cicloaducto **56a**, o que pode ser explicado pelo facto de a 1,4-benzoquinona ter um maior potencial de redução que a 1,4-naftoquinona (0,715 e 0,484 volts, respectivamente),⁷⁴ sendo por isso realizada a oxidação do cicloaducto de forma mais rápida.

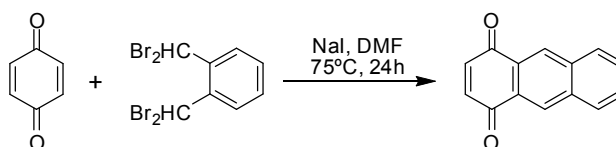
Dados os resultados obtidos com estas duas quinonas, decidiu-se estender a reacção de cicloadição 1,3-dipolar usando como dipolarófilo a 1,4-antraquinona. Esperava-se que tivesse



uma reactividade semelhante à da 1,4-naftoquinona, dada a maior similitude estrutural com esta última, e assim que ocorresse a formação de dois cicloaductos, análogos aos cicloaductos **56a** e **56b**. Para além disso, a 1,4-antraquinona possui um potencial de redução de 0,401 V,⁷⁴ que embora ligeiramente inferior ao potencial de redução da 1,4-naftoquinona, é da mesma ordem de grandeza, pelo que o procedimento adoptado para a reacção foi o procedimento já descrito para a reacção com a 1,4-naftoquinona.

iii) Reacção com a 1,4-antraquinona

Uma vez que a 1,4-antraquinona, apesar de disponível comercialmente, apresenta um custo bastante elevado, esta foi preparada seguindo o procedimento descrito por Cava *et al.*,⁷⁵ por reacção de 1,2-(dibromometil)benzeno, precursor de *orto*-quinodimetano, e 1,4-benzoquinona, em DMF, na presença de NaI à temperatura de 75 °C durante 24 horas (Esquema 26), sendo obtida com bons rendimentos.



Esquema 26

A reacção de cicloadição 1,3-dipolar do 3-CHO-GaTPFFC **45** usando a 1,4-antraquinona como dipolarófilo foi realizada seguindo um procedimento em tudo semelhante ao utilizado para a 1,4-naftoquinona como dipolarófilo. Após sete horas de reacção a análise por TLC da mistura reaccional revelou que todo o derivado formulado de partida tinha sido consumido e se tinham formado dois novos produtos: um de maior valor de R_f de cor castanha clara e um de menor valor de R_f de cor verde (maioritário). Deu-se a reacção por terminada e procedeu-se à purificação da mistura reaccional por TLC preparativa que se revelou pouco eficiente, e na qual o produto de maior valor de R_f parecia sofrer alguma degradação. Assim, decidiu-se realizar a purificação da mistura reaccional em coluna de alumina neutra, tendo sido recolhidas as duas fracções assinaladas na Figura 50.

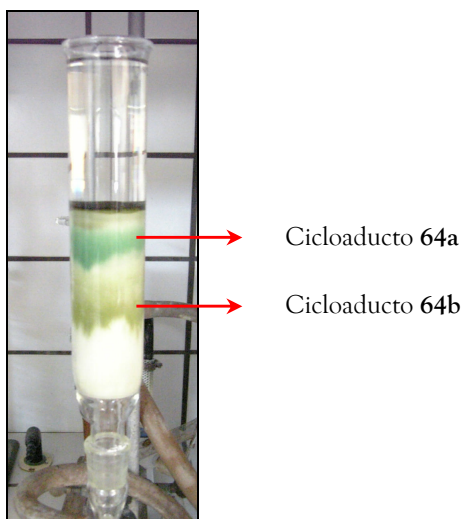
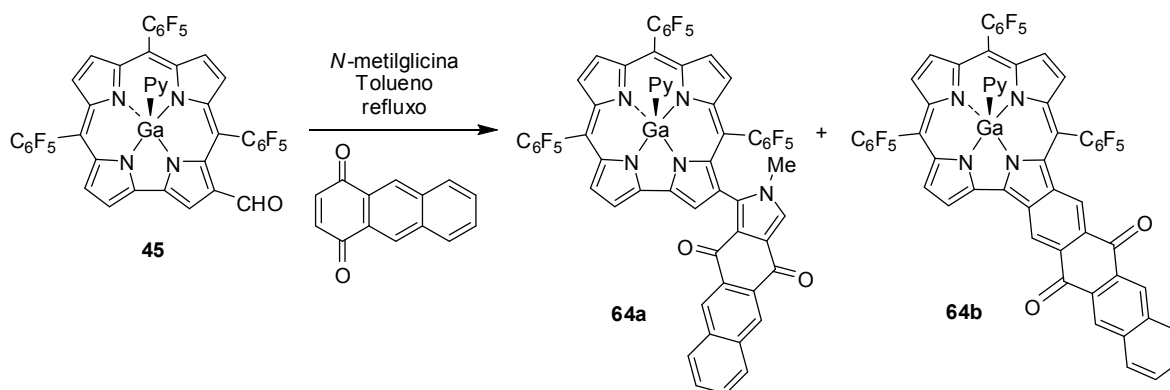


Figura 50 - Fotografia da cromatografia em coluna de alumina neutra em que se realizou a purificação da reacção de cicloadição 1,3-dipolar do 3-CHO-GaTPPFC **45** com 1,4-antraquinona.

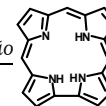
A segunda fracção recolhida, de cor verde, foi obtida com um rendimento de 31%, e após caracterização por RMN ^1H e ^{19}F , foi identificada como correspondendo ao já esperado cicloaducto **64a** (Esquema 27). A primeira fracção, de cor castanha clara e de maior valor de R_f , foi obtida com um rendimento de 18% e caracterizada recorrendo às mesmas técnicas, tendo sido identificada como correspondendo ao cicloaducto **64b** (Esquema 27).



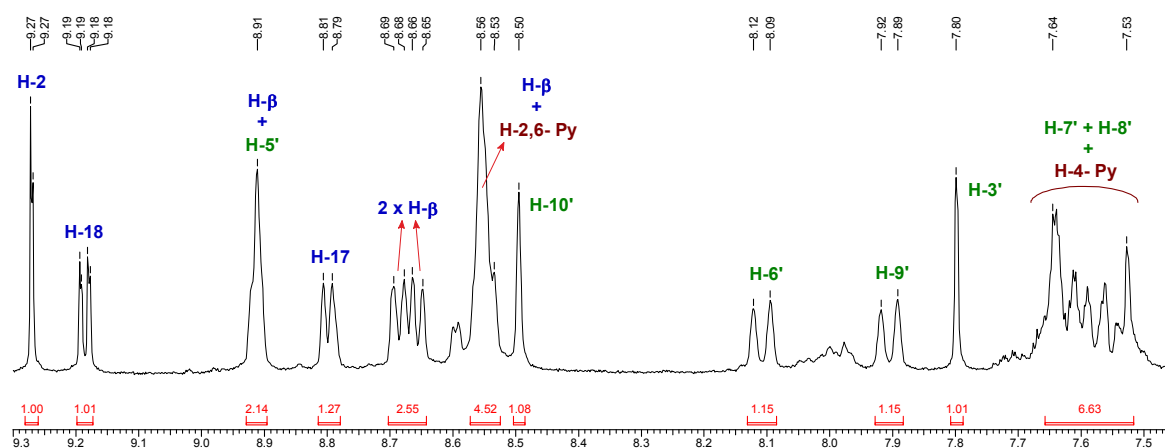
Esquema 27

Relativamente ao cicloaducto **64a**, a sua análise por MALDIMS revelou um pico a m/z 1122 correspondente ao ião molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$.

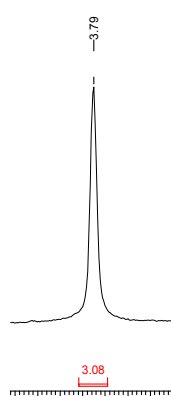
O espectro de RMN ^1H do cicloaducto **64a**, realizado em clorofórmio deuterado com adição de algumas gotas de piridina deuterada, afigura-se bastante semelhante aos espectros dos cicloaductos análogos descritos anteriormente, apresentando na zona aromática (Figura 51-A) os



sinais característicos correspondentes à ressonância dos sete prótons β -pirrólicos. Observa-se um sinal em forma de duplete a δ 9,27 ppm correspondente à ressonância do próton H-2, e um duplo duplete a δ 9,19 ppm relativo à ressonância do próton H-18, verificando-se que acoplam entre si com uma constante de acoplamento $J = 0,9$ Hz. Observa-se também um sinal em forma de duplete a δ 8,80 ppm relativo à ressonância do próton H-17. Os sinais referentes à ressonância de dois dos restantes quatro prótons β -pirrólicos surgem sob a forma de dupletos a δ 8,65 e 8,68 ppm. O sinal referente ao terceiro próton β -pirrólico surge sob o sinal dos prótons *orto* da piridina livre que se encontra no meio (δ 8,53 a 8,55 ppm). O quarto, e último próton β -pirrólico surge sob o sinal na forma de singuleto a δ 8,91 ppm referente à ressonância do próton H-5'.



A



B

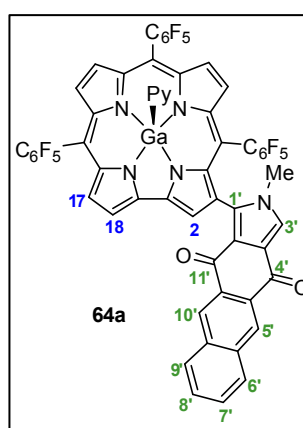


Figura 51 - Expansões do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **64a**.

Na zona aromática do espectro de RMN ^1H observam-se ainda dois sinais na forma de singuleto referentes à ressonância dos prótons H-3' e H-10' a δ 7,80 e 8,51 ppm, respectivamente. Os dois dupletos que surgem a δ 7,90 e 8,11 ppm correspondem à ressonância dos prótons H-9' e H-6', respectivamente. Por fim, observa-se ainda um sinal na forma de multipletos a δ 7,53 - 7,64 ppm correspondente à ressonância dos prótons H-7' e H-8', juntamente com a ressonância do próton *para* da piridina livre.

Na zona alifática do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **64a** (figura 51-B) surge um singuleto a δ 3,79 ppm correspondente à ressonância dos prótons metílicos do grupo N-Me.

As atribuições apresentadas foram realizadas por analogia com o espectro de RMN ^1H do cicloaducto **56a**. O cicloaducto **64a**, tal como o cicloaducto **64b** possui uma menor solubilidade que os derivados análogos sintetizados na reacção em que foi utilizada a 1,4-naftoquinona como dipolarófilo, o que dificulta a sua análise por RMN, nomeadamente os estudos bi-dimensionais.

Relativamente ao cicloaducto **64b**, a sua análise por MALDIMS confirmou a estrutura proposta, dado ter revelado um pico a m/z 1093 correspondente ao ião molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$.

O espectro de RMN ^1H do cicloaducto **64b** (Figura 52), realizado apenas em piridina deuterada dada a sua baixa solubilidade em clorofórmio deuterado, afigura-se bastante semelhante ao espectro do cicloaducto **56b**, observando-se também neste caso a ausência do sinal em forma de singuleto na zona alifática correspondente à ressonância dos prótons metílicos do grupo N-Me, e do singuleto correspondente à ressonância do próton β -pirrónico H-2.

Observam-se na Figura 52-A quatro sinais na forma de singuleto a δ 9,19, 9,30, 9,45 e 10,84 ppm devidos à ressonância dos prótons H-3', H-8', H-10' e H-1', respectivamente. Os sinais gerados pela ressonância dos prótons H-4' e H-7' surgem sobrepostos na forma de multipletos a δ 8,12 - 8,18 ppm, sendo o multipletos observado a δ 7,63 - 7,65 ppm correspondente à ressonância dos prótons H-5' e H-6' (Figura 52-B).

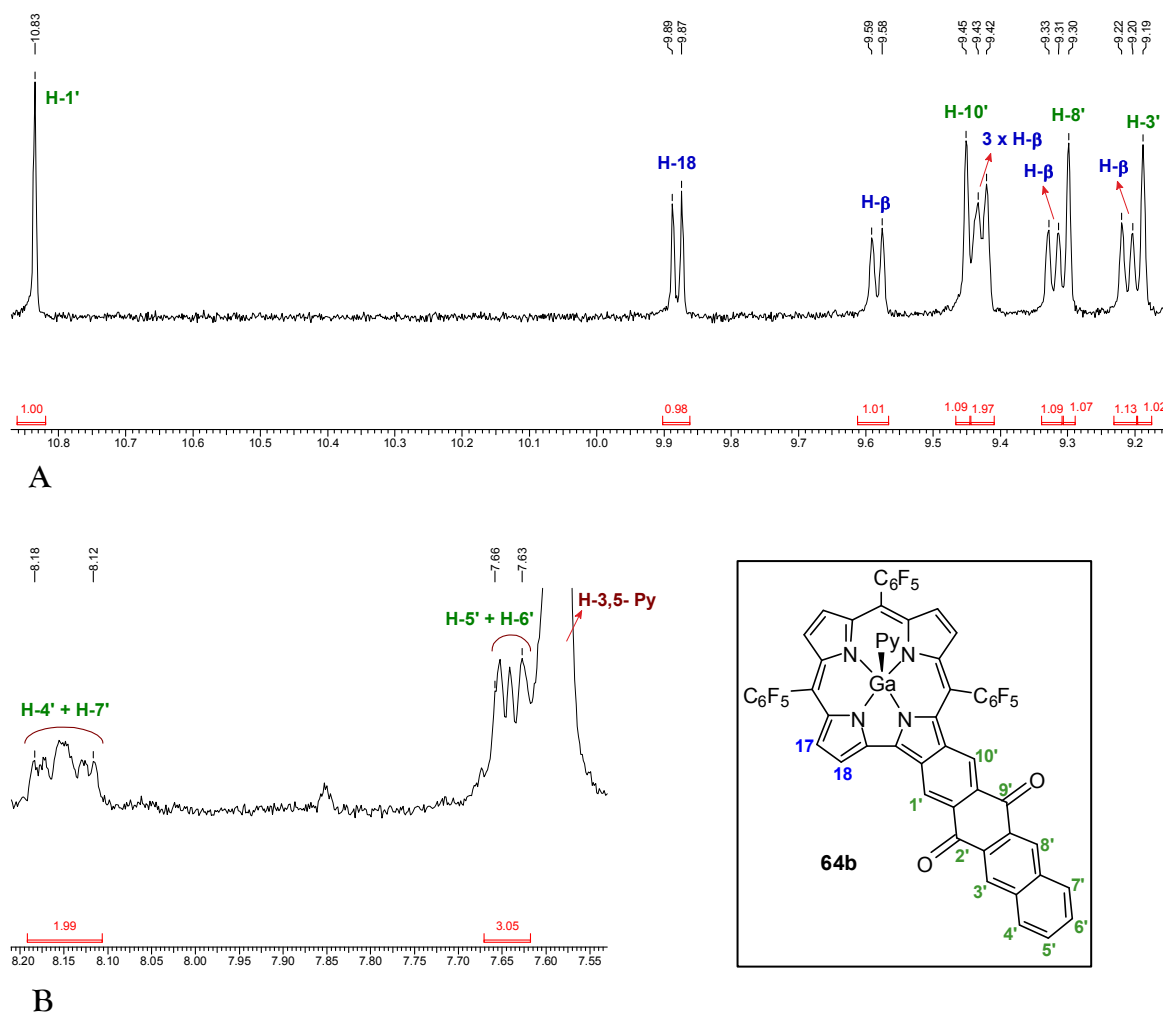
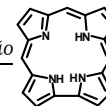


Figura 52 - Expansões do espectro de RMN ^1H do cicloaducto **64b**.

Os sinais dos protões β -pirrólicos surgem a δ 9,65 ppm surge um sinal na forma de duplete correspondente à ressonância do protão H-18, e os sinais referentes à ressonância de três dos restantes cinco protões β -pirrólicos surgem em forma de dupletos a δ 9,21, 9,32 e 9,58 ppm. Os sinais referentes aos dois últimos protões β -pirrólicos surgem sobrepostos na forma de multipletos a δ 9,42 - 9,43 ppm.

As atribuições apresentadas foram, tal como no caso do cicloaducto **64a** e pela mesma razão, realizadas por analogia com o espectro de RMN ^1H do cicloaducto análogo sintetizado na reacção em que se utilizou a 1,4-naftoquinona como dipolarófilo.

O cicloaducto **64b** deverá ter sido obtido através de um mecanismo em tudo semelhante ao apresentado para a formação do cicloaducto **56b**. Pela análise dos resultados podemos ainda

concluir que a existência de um (ou dois) anéis benzénicos na unidade de 1,4-benzoquinona parece determinante para a obtenção dos cicloaductos do tipo corrol-quinona fundido, colocando-se mais uma vez em hipótese que torne as quinonas menos reactivas em comparação com a 1,4-benzoquinona, permitindo que ocorra a 1,5-electrociclização que origina o pirrolo[3,4-*b*]corrol, que depois competirá pela quinona com o ileto de azometino, formando-se desta forma o produto bicíclico e o cicloaducto 1,3-dipolar.

Pela análise dos resultados obtidos nesta reacção conclui-se que a 1,4-antraquinona é um bom dipolarófilo em reacções de cicloadição 1,3-dipolar com o ileto de azometino corrólico originando o respectivo aducto de cicloadição 1,3-dipolar. Para além disso, conclui-se que existe uma competição do ileto de azometino corrólico e do derivado pirrolo[3,4-*b*]corrol pela 1,4-antraquinona, sendo através deste último obtido um produto do tipo corrol-quinona fundido com rendimentos moderados.

Comparando os resultados obtidos nesta reacção com os resultados obtidos na reacção em que se utilizou a 1,4-naftoquinona como dipolarófilo, pode-se dizer que foram obtidos produtos análogos, apesar se ter verificado uma inversão nas proporções entre o cicloaducto 1,3-dipolar e o cicloaducto do tipo corrol-quinona fundido. Na reacção com a 1,4-antraquinona o cicloaducto **64b** foi obtido com menor rendimento, o que poderá em parte ser explicado por dificuldades no processo de purificação.

Os cinco cicloaductos obtidos como produtos das três reacções em que foram utilizadas quinonas como dipolarófilos foram analisados por espectrofotometria de UV-Vis. Verificou-se que os três cicloaductos 1,3-dipolares **56a**, **63** e **64a** apresentam espectros de UV-Vis idênticos e muito similares aos do derivado 3-CHO-GaTPFFC **45** de partida. Desta forma, e por motivos de clareza na Figura 53 apresenta-se apenas o espectro de UV-Vis do cicloaducto **56a**, ilustrativo do espectro de UV-Vis dos restantes cicloaductos β -substituídos, e o do derivado formilado de partida. Relativamente aos dois cicloaductos **56b** e **64b**, estes apresentam espectros de UV-Vis bastante díspares dos espectros dos restantes compostos β -substituídos e por consequência do derivado formilado de partida, sendo os seus espectros de UV-Vis também apresentados na Figura 53.

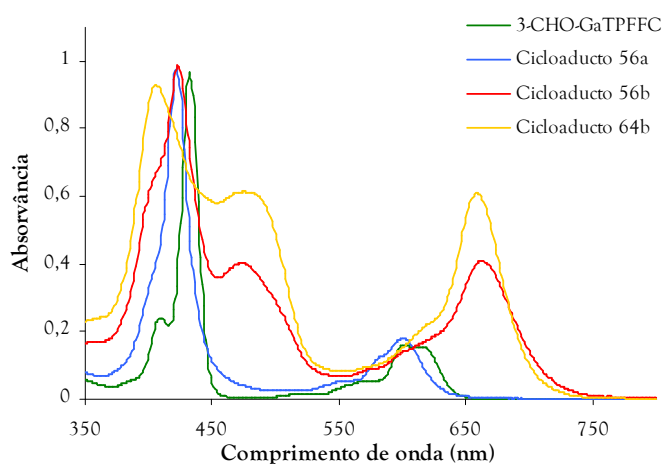
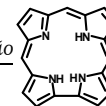


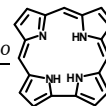
Figura 53 - Espectros de UV-Vis em clorofórmio do 3-CHO-GaTPFFC, e dos cicloaductos **56a**, **56b** e **64b**.

Relativamente aos cicloaductos **56b** e **64b**, observa-se um desdobramento da banda Soret que surge entre 400 e 520 nm. Para além desta, observa-se ainda uma banda de absorção intensa a 620-700 nm. A diferença dos seus espectros de UV-Vis e o espectro do derivado formilado de partida deverá dever-se ao facto de em ambos os cicloaductos **56b** e **64b** existir uma extensão da conjugação, a qual permite uma deslocalização dos electrões π através das unidades de corol e quinona, resultando num cromóforo π expandido

2.5 - Conclusão

Os resultados obtidos neste trabalho mostram que o derivado formilado 3-CHO-GaTPFFC **45** reage com *N*-metilglicina, gerando *in situ* o correspondente ileto de azometino corrólico. Este reage de forma eficiente com os diferentes dipolarófilos testados originando os correspondentes cicloaductos β -substituídos. No caso das quinonas os cicloaductos β -substituídos foram obtidos na sua forma tetra-desidrogenada. No caso das reacções em que foram utilizadas a 1,4-naftoquinona e 1,4-antraquinona, para além do cicloaducto β -substituídos tetra-desidrogenado, foram também obtidos de forma inesperada dois compostos de tipo corrol-quinona fundido. Estes são formados provavelmente a partir da 1,5-electrociclicização do ileto de azometino, originando um pirrólo[3,4-*b*]corrol, o qual reage com a quinona adequada, formando-se um produto bicíclico que por desaminação origina o produto de tipo corrol-quinona fundido obtido.

Em resumo, pode-se afirmar que as reacções de cicloadição 1,3-dipolares com iletos de azometino corrólicos podem ser utilizadas como método eficiente versátil para a introdução de um anel pirrolidina na posição β -pirrólica do macrociclo corrólico.



2.6 - Parte Experimental

2.6.1 - Reagentes, solventes e equipamento

Os reagentes comerciais, de diversas marcas, foram utilizados sem qualquer purificação prévia uma vez que os seus graus de pureza assim o permitiam. Apenas a 1,4-benzoquinona e a 1,4-naftoquinona foram purificadas previamente por sublimação e por cromatografia em coluna em sílica gel e usando como eluente diclorometano, respectivamente.

Os solventes utilizados nos diferentes processos de transformação, purificação e cristalização efectuados eram analiticamente puros, ou foram, quando necessário, previamente purificados:

- cloreto de fosforilo foi destilado por destilação fraccionada,
- diclorometano foi seco na presença de hidreto de cálcio por refluxo durante uma hora, seguindo-se uma destilação fraccionada,
- DMF foi seca na presença de sulfato de magnésio por refluxo seguido de destilação a pressão reduzida,
- piridina foi seca na presença de hidróxido de sódio por refluxo seguido de uma destilação fraccionada, e
- tolueno foi seco por introdução de fio de sódio no frasco que o continha.

Os solventes utilizados nas operações de purificação foram previamente destilados.

A evolução das reacções químicas foi controlada por TLC, em folhas plastificadas ou de alumínio revestidas de sílica gel 60 com espessura 0,2 mm (Merck).

As purificações realizadas por TLC preparativa foram efectuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel 60 (Merck), com aproximadamente 0,5 mm de espessura e activadas numa estufa a 100°C durante 6 a 8 horas.

As purificações realizadas por cromatografia em coluna foram efectuadas em colunas de vidro preenchidas com sílica gel 60, de granulometria 0,040-0,063 mm da Merck. Foram também utilizadas em algumas purificações em coluna sílica gel 60 e alumina neutra activada, ambas para TLC (Merck).

Os espectros de UV-Vis foram registados num espectrofotómetro UV-2501PC Shimadzu em células de vidro de percurso óptico de 1 cm.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em dois equipamentos distintos. Alguns dos espectros de RMN foram obtidos num equipamento Bruker Avance 300 operando a uma frequência de 300,13 MHz para ^1H , 75,47 MHz para ^{13}C e 282,4 MHz para ^{19}F . Outros espectros de RMN foram registados num equipamento Bruker Avance 500 operando a uma frequência de 500,13 MHz para ^1H e de 125,77 MHz para ^{13}C . Os solventes utilizados para a aquisição destes espectros foram clorofórmio e piridina deuterados, tendo sido usado TMS como padrão interno.

Os espectros de massa de MALDIMS foram realizados num espectrómetro de MALDI/TOF/TOF 4800 Applied Biosystems MDS Sciex usando clorofórmio como solvente e não tendo sido utilizada qualquer matriz. Os espectros de massa ESIMS foram realizados num espectrómetro micromass Q-TOF-2TH.

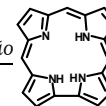
Os espectros de massa de electrospray de alta resolução foram realizados pelo Serviço de Amostras da Universidade de Vigo, num espectrómetro VG Autospec M usando clorofórmio como solvente e álcool 3-nitrobenzílico (NBA) como matriz.

2.6.2 – Síntese de compostos de partida

2.6.2.1 – Síntese de 5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrol

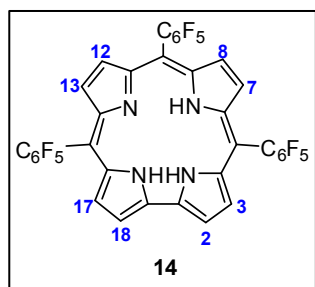
A síntese do TPFFC **14** foi realizada tendo por base o procedimento descrito por Gryko *et al.*²⁵, tendo sido utilizado o dobro das quantidades referidas na publicação.

Num balão de 50 mL em forma de pêra colocaram-se 0,22 mL (2 mmol) de pentafluorobenzaldeído, aos quais se adicionaram 20 μL (24 μmol) de uma solução de TFA a 10 % em diclorometano a que se seguiu a adição de 0,21 mL (3 mmol) de pirrol. Deixou-se em agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos, findos os quais se adicionaram 10 mL de diclorometano. Levou-se o balão reaccional ao banho de ultrassons e em seguida adicionou-se uma solução de 546 mg (2,4 mmol) de DDQ em 2 mL de tolueno e 2 mL de THF. A mistura



reaccional foi deixada em agitação durante 5 minutos, após o que foi passada por uma coluna cromatográfica de sílica para TLC, usando como eluente uma mistura de diclorometano:éter de petróleo (1:4). Foi recolhida a fracção de cor arroxeada correspondente ao TPFFC 14, o qual foi cristalizado a partir de diclorometano e hexano, obtendo-se desta forma o corrol pretendido com um rendimento de 12% (64 mg).

TPFFC 14



Rendimento: 12 %

RMN ^1H (CDCl_3 , 300,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz):

8,58 (2d; 2 H; $J = 4,4$ Hz; H-3 e H-17); 8,59 e 8,77 (2d; 4 H; $J = 4,8$ Hz; H-7, H-13 ou H-8, H-12); 9,12 (d; 2 H; $J = 4,4$ Hz; H-2 e H-18).

UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (log ϵ) 408 (4,74), 560 (2,87), 602 (2,23).⁷⁶

MALDIMS m/z 797 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.6.2.2 – Síntese de

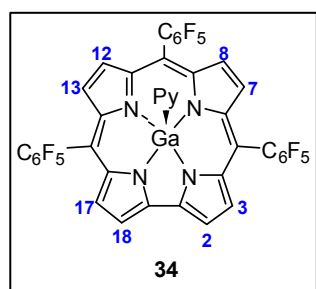
5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina)

O GaTPFFC foi sintetizado tendo por base o procedimento descrito por Bendix *et al.*¹⁶, o qual sofreu algumas alterações. Na referida publicação o complexo de gálio(III) do TPFFC é preparado por reacção de 50 mg do corrol com um largo excesso de cloreto de gálio(III) em refluxo de piridina (15 mL) sob atmosfera de árgon. Dado que o cloreto de gálio(III) foi adquirido em ampolas de vidro de 5 gramas, e que quando exposto ao ar liberta vapores de ácido clorídrico, o seu manuseamento é difícil.

Assim, e de forma a aproveitar o mais possível o cloreto de gálio(III) de cada ampola decidiu-se realizar a complexação com a totalidade das 5 gramas, usando para isso uma maior quantidade de TPFFC 14.

Desta forma, o procedimento utilizado para a síntese do GaTPFFC consistiu em adicionar a uma solução de 2 g de TPFFC em 150 mL de piridina seca contida num balão de 500 mL, os 5 g de cloreto de gálio(III). O balão foi colocado num banho de óleo e a mistura deixada em refluxo durante 2 horas, após as quais se realizou a análise por TLC da mistura reaccional, tendo-se verificado o desaparecimento do composto de partida. Deu-se a reacção por terminada e deixou-se arrefecer. Procedeu-se em seguida à lavagem com uma solução de ácido cítrico e à qual se adicionou diclorometano. Extraiu-se a fase orgânica contendo o GaTPFFC **34** com diclorometano, lavou-se a mesma com água destilada, tendo em seguida sido seca por passagem por sulfato de sódio anidro e evaporada à secura. O GaTPFFC foi cristalizado a partir de diclorometano e hexano, tendo sido obtido de forma quantitativa.

GaTPFFC **34**



Rendimento: Quantitativo

RMN ^1H (CDCl_3 , 500,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz): 2,91 (d; 2 H; $J = 5,3$ Hz; $\text{H}_o\text{-Py}$), 5,84 (dd não resolvido; 2 H; $\text{H}_m\text{-Py}$), 6,64 (t; 1 H; $J = 7,5$ Hz; $\text{H}_p\text{-Py}$); 8,65 (d; 2 H; $J = 4,4$ Hz; H-2, H-8 e H-12); 8,80 (d; 2 H; $J = 3,9$ Hz; H-7, H-3 e H-17); 8,86 (d; 2 H; $J = 4,4$ Hz; H-7 e H-13); 9,24 (d; 2 H; $J = 3,9$ Hz; H-12 e H-18).

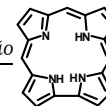
UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (log ϵ) 398 (4,76), 420 (5,45), 568 (4,23), 594 (4,37).¹⁶

MALDIMS m/z 863 $[\text{M}]^{+*}$.

2.6.2.3 – Síntese de

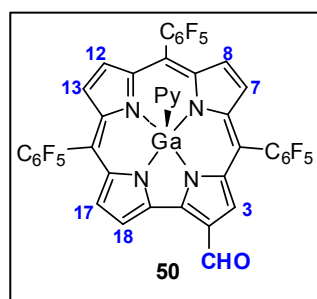
3-formil-5,10,15-tris(pentafluorofenil)corrolatogálio(III)(piridina)

A reacção de formilação do GaTPFFC **34**, com o intuito de preparar o composto de partida 3-CHO-GaTPFFC **45**, foi realizada seguindo o procedimento descrito por Saltsman *et al.*.³⁶



A preparação do reagente de Vilsmeier foi realizada num pequeno recipiente fechado com um septo, sob atmosfera de azoto e mantido sobre gelo. Colocaram-se 0,16 mL (2,07 mmol) de DMF no interior do recipiente fechado, e deixou-se arrefecer a mesma. Em seguida, adicionaram-se gota a gota 0,12 mL (1,16 mmol) de cloreto de fosforilo. Deixou-se em agitação sobre gelo durante 15 minutos. Em seguida, retirou-se o banho de gelo e deixou-se esta mistura sob agitação por mais 15 minutos. Adicionaram-se de seguida 4 mL de diclorometano seco, e em agitação o recipiente foi recolocado sobre gelo durante 1 minuto para arrefecer o reagente formado. Retiraram-se 0,43 mL de reagente de Vilsmeier que se adicionaram gota a gota a uma solução de 100 mg de GaTPFFC em 8 mL de diclorometano seco, contida num balão de 50 mL fechado com um septo e sob atmosfera de azoto. A adição do reagente de Vilsmeier foi realizada durante aproximadamente 2 minutos e 30 segundos, e deixou-se a mistura reaccional reagir durante mais 5 minutos. No final da reacção, verteu-se a mistura reaccional sobre uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, tendo o balão sido lavado com diclorometano, e a mistura deixada sob agitação durante a noite. A fase orgânica foi lavada com água destilada, extraída com diclorometano, seca por sulfato de sódio anidro e evaporada à secura. A purificação da mistura reaccional foi realizada por cromatografia preparativa em camada fina, tendo sido usada uma mistura de hexano:acetato de etilo:piridina (150:50:1) como eluente. Foram desta forma isolados os três derivados formilados 2-CHO-GaTPFFC **50** (19 mg, 17 %), 3-CHO-GaTPFFC **45** (75 mg, 70 %) e 2,17-(CHO)₂-GaTPFFC **46** (5 mg, 4%).

2-CHO-GaTPFFC **50**



Rendimento: 17%

RMN ¹H (CDCl₃ + gotas de C₅D₅N, 300,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz): 8,46 (d; 1 H; J = 4,6 Hz; H-8 ou H-12); 8,51 (d; 1 H; J = 4,6 Hz; H-12 ou H-8); 8,71 (d; 1 H; J = 4,1 Hz; H-17); 8,747 (d; 1 H; J = 4,6 Hz; H-7 ou H-13); 8,749 (d; 1 H; J = 4,6 Hz; H-13 ou H-7); 9,08 (s; 1 H; H-3); 9,52 (d; 1 H; J = 4,1 Hz; H-18); 11,23 (s; 1 H; CHO).

RMN ¹³C (CDCl₃ + gotas de C₅D₅N, 125,77 MHz), δ (ppm): 92,1 (C-10); 99,2 (C-5); 101,3 (C-15); 121,1 (C-18); 123,1 (t; J = 25,0 Hz; C-3,5 da C₅D₅N); 124,4 (C-8 ou C-12); 125,7 (C-17 e

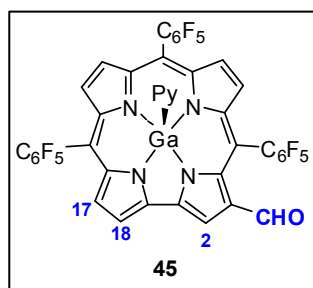
C-12 ou C-8); 127,1 (C-3); 128,9 e 129,0 (C-7 e C-13); 130,2 (C-2); 133,1 (C-1); 134,9 (C-4); 135,5 (t; $J = 24,8$ Hz; C-4 da C_5D_5N); 136,2 (C-16); 137,2 (C-19); 140,9; 142,4; 145,7; 145,8 (C-6, C-9, C-11, C-14); 149,3 (t; $J = 27,2$ Hz; C-2,6 da C_5D_5N); 187,6 (CHO).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$ + gotas de C_5D_5N , 282,4 MHz), δ (ppm) e J (Hz): -185,8 a -185,3 (m; 6 F; F_m -Ph); -176,9 (t; 1 F; $J = 22,6$ Hz; F_p -Ph); -176,6 (t; 1 F; $J = 19,8$ Hz; F_p -Ph); -176,5 (t; 1 F; $J = 21,2$ Hz; F_p -Ph); -161,5 a -161,3 (m; 6 F; F_o -Ph).

UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (log ϵ): 407 (4,59), 430 (4,80), 592 (4,29), 619 (4,26).

MALDIMS m/z 890 $[M]^{+*}$.

3-CHO-GaTPFFC 45



Rendimento: 70%

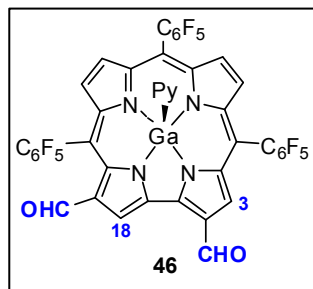
RMN 1H ($CDCl_3$ + gotas de C_5D_5N , 300,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz): 8,50 (d; 1 H; $J = 4,7$ Hz; H- β); 8,54 (d; 1 H; $J = 4,7$ Hz; H- β); 8,69 (d; 1 H; $J = 4,7$ Hz; H- β); 8,75 (d; 1 H; $J = 4,1$ Hz; H-17); 8,77 (d; 1 H; $J = 4,7$ Hz; H- β); 9,14 (d; 1 H; $J = 4,1$ Hz; H-18); 9,67 (s; 1 H; H-2);

10,53 (s; 1 H; CHO).

UV-Vis ($CHCl_3$) λ_{max} (log ϵ) 410 (4,62), 432 (5,23), 602 (4,39), 620 (4,46).³⁶

MALDIMS m/z 890 $[M]^{+*}$.

2,17-(CHO) $_2$ -GaTPFFC 46



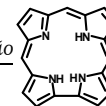
Rendimento: 4%

RMN 1H ($CDCl_3$ + gotas de C_5D_5N , 300,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz): 8,33 (d; 1 H; $J = 4,7$ Hz; H- β); 8,35 (d; 1 H; $J = 4,7$ Hz; H- β); 8,57 (d; 1 H; $J = 4,7$ Hz; H- β); 8,66 (d; 1 H; $J = 4,7$ Hz; H- β); 9,00 (2; 1 H; H-3); 9,96 (s; 1 H; H-18); 10,58 (2; 1 H; CHO posição 17); 11,11 (s; 1

H; CHO posição 2).

UV-Vis ($CHCl_3$) λ_{max} (log ϵ) 416 (4,32), 436 (4,76), 612 (4,21), 636 (4,10).³⁶

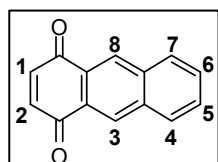
MALDIMS m/z 918 $[M]^{+*}$.



2.6.2.4 – Síntese da 1,4-antraquinona

A síntese da 1,4-antraquinona foi realizada seguindo o procedimento descrito por Cava *et al.*⁷⁵, tendo as quantidades referidas no artigo sido adaptadas à quantidade de 1,4-antraquinona que pretendíamos sintetizar. Assim, num balão de 50 mL colocaram-se 530 mg (1,26 mmol) de 1,2-bis(dibromometil)benzeno e 315 mg (2,92 mmol) de 1,4-benzoquinona sublimada recentemente. Adicionaram-se 1,25 g (8,33 mmol) de iodeto de sódio e 3 mL de DMF seca, fechando-se o sistema através da colocação de um tubo de secagem com sílica azul. Colocou-se o balão reaccional num banho de óleo a 70°C e deixou-se reagir protegido da luz durante 24 horas. Após esse período, realizou-se o controlo da reacção por TLC e verificou-se a inexistência de 1,2-bis(dibromometil)benzeno, pelo que se deu a reacção por terminada. Deixou-se arrefecer a mistura reaccional e esta foi vertida sobre água e gelo, tendo-se lavado o balão reaccional com um pouco de DMF. Adicionaram-se pequenas quantidades de bissulfito de sódio sólido até que a cor vermelha da mistura se atenuasse. Filtrou-se o precipitado castanho formado por um funil de Buchner, lavando em seguida com água. Retomou-se o precipitado castanho em diclorometano e sujeitou-se a uma purificação por cromatografia em coluna de alumina neutra para TLC eluindo com uma mistura diclorometano:éter de petróleo (2:1). Recolheu-se a fracção de cor amarela, tendo-se evaporado o solvente e conservado o sólido de cor amarela correspondente à 1,4-antraquinona (52 %), sob atmosfera de azoto, protegido da luz, e num excicador.

1,4-Antraquinona



Rendimento: 52%

RMN ¹H (CDCl₃, 300,13 MHz), δ (ppm) e *J* (Hz): 7,07 (s; 2 H, H-1 e H-2), 7,68 - 7,71 (m, 2 H, H-4 e H-7), 8,05 - 8,08 (m, 2 H, H-5 e H-6), 8,61 (s; 2 H, H-3 e H-8).

ESIMS m/z 209 [M+H]⁺.

2.6.3 – Funcionalização de *meso*-triarilcorróis via reacções de cicloadição

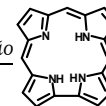
Procedimento geral

Num balão de 25 mL dissolveu-se o 3-CHO-GaTPFFC (20 mg, 0,021 mmol) em 5 mL de tolueno seco. A essa solução adicionaram-se 7 equivalentes (13 mg, 0,147 mmol) de *N*-metilglicina e, nas quantidades adequadas em cada caso, o dipolarófilo. Colocou-se a mistura a refluxar, sob agitação e atmosfera de azoto. Após 1 hora realizou-se o controlo da reacção por TLC. Quando se verificou a inexistência de derivado formilado de partida, deu-se a reacção por terminada, tendo-se desligado o aquecimento e deixado a mistura reaccional arrefecer à temperatura ambiente. Nos casos em que ainda se verificava a existência de derivado formilado por reagir deixou-se a reacção prosseguir por mais tempo.

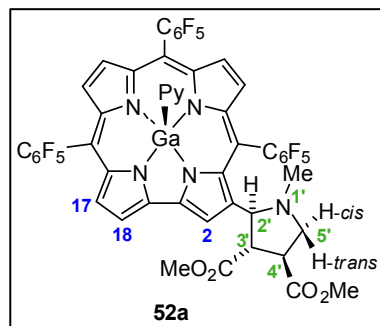
Após o término da reacção o tolueno usado como solvente foi evaporado a pressão reduzida, tendo sido o resíduo obtido retomado em diclorometano e purificado por TLC preparativa em camada fina, cromatografia em coluna em sílica ou em alumina neutra para TLC, e usando o eluente adequado para cada caso.

2.6.3.1 – Reacção com fumarato de dimetilo

Refluxou-se uma solução de 3-CHO-GaTPFFC (20,4 mg, 0,021 mmol), *N*-metilglicina (14,3 mg, 0,162 mmol) e fumarato de dimetilo (6,1 mg, 0,043 mmol) em tolueno (5 mL) seco em fio de sódio, tal como descrito no procedimento geral. O resíduo obtido foi purificado por TLC preparativa, usando como eluente uma mistura de tolueno/acetato de etilo/piridina (90:10:1), tendo-se obtido, por ordem decrescente de R_f , o aducto **56a** (14,8 mg, 62 %) e o aducto **56b** (6,6 mg, 28 %).



Cicloaducto 52a



Rendimento: 62%

RMN ^1H (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 300,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz): 2,16 (s; 3 H; N-Me); 2,80 (t; 1H; $J = 9,5$ Hz; H-5'-cis); 3,40 (s; 3 H; 4'-OCH₃); 3,51 (ddd; 1 H; $J = 9,5$ Hz, $J = 5,6$ Hz, $J = 1,4$ Hz; H-4'); 3,76 (dd; 1 H, $J = 9,5$ Hz, $J = 1,4$ Hz; H 5' trans); 3,90 (s; 3 H; 3'-OCH₃); 3,94 (d; 1 H; $J = 8,5$ Hz;

H-2'); 4,31 (dd; 1 H; $J = 8,5$ Hz, $J = 5,6$ Hz; H-3'); 8,60 (d; 1 H; $J = 4,6$ Hz; H- β); 8,63 (d; 1 H; $J = 4,6$ Hz; H- β); 8,71 (d; 1 H; $J = 4,6$ Hz; H- β); 8,79 (d; 1 H; $J = 4,1$ Hz; H-17); 8,87 (d; 1 H; $J = 4,6$ Hz; H- β); 9,20 (d; 1 H; $J = 4,1$ Hz; H-18); 9,52 (s; 1H; H-2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 75,47 MHz), δ (ppm): 39,5 (N-Me); 45,7 (C-4'); 51,6 (4'-OMe); 52,3 (3'-OMe); 57,3 (C-3'); 58,9 (C-5'); 67,8 (C-2'); 91,7; 96,7; 98,1 (C-5, C-10 e C-15); 117,9 (C-2); 118,1 (C-18); 122,8 (t; $J = 24,9$ Hz; C-3,5 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$); 123,8 (C- β , C- β); 124,9 (C-17); 127,2; 127,4 (C- β , C- β); 134,0 (C-1); 135,6 (t; $J = 24,7$ Hz; C-4 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$); 136,5 (C-16); 136,3 (C-19); 140,29; 140,32; 140,8; 142,9; 143,2 (C-4, C-6, C-9, C-11, C-14); 148,8 (t; $J = 27,2$ Hz; C-2,6 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$); 173,7 (4'-CO₂Me); 173,8 (3'-CO₂Me).

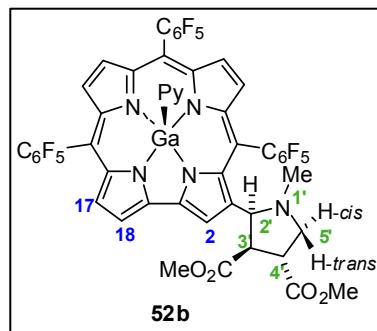
RMN ^{19}F (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 282,4 MHz), δ (ppm) e J (Hz): -186,9 a -186,7 (m; 1 F; F_m-Ph); -186,3 a -185,8 (m; 4 F; F_m-Ph); -185,1 a -184,2 (m; 1 F; F_m-Ph); -177,6 (t; 1 F; $J = 19,8$ Hz; F_p-Ph); -177,2 (t; 1 F; $J = 19,8$ Hz; F_p-Ph); -176,8 (t; 1 F; $J = 22,6$ Hz; F_p-Ph); -161,6 a -161,3 (m; 4 F; F_o-Ph); -160,8 a -160,5 (m; 2 F; F_o-Ph).

UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (log ϵ): 401 (4,69), 422 (5,39), 532 (4,24), 552 (4,30), 572 (4,27), 597 (4,43).

MALDIMS m/z 1062 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMSESI m/z para $\text{C}_{46}\text{H}_{21}\text{F}_{15}\text{GaN}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado 1062,0683; experimental 1062,0637.

Cicloaducto **52b**



Rendimento: 28%

RMN ^1H (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 500,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz): 2,22 (s; 3 H; 3'-OCH₃); 2,42 (s; 3 H; N-Me); 2,58 (t; 1H; $J = 9,5$ Hz; H-5'-cis); 3,55 (dd; $J = 8,8$ Hz, $J = 5,1$ Hz; H-3'); 3,82 (s; 3 H; 4'-OCH₃); 3,88 (t; 1 H; $J = 9,5$ Hz; H-5'-trans); 3,40 a 3,97 (m; 1 H, H-4'); 4,28 (d; 1 H; $J = 8,8$ Hz; H-2'); 8,62 (d; 1 H;

$J = 4,2$ Hz; H- β); 8,65 (d; 1 H; $J = 4,2$ Hz; H- β); 8,75 (d; 1 H; $J = 4,2$ Hz; H- β); 8,80 (d; 1 H; $J = 3,6$ Hz; H-17); 8,88 (d; 1 H; $J = 4,2$ Hz; H- β); 9,18 (d; 1 H; $J = 3,6$ Hz; H-18); 9,22 (s; 1 H; H-2).

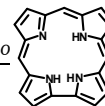
RMN ^{13}C (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 75,47 MHz), δ (ppm): 40,5 (N-Me); 43,7 (C-4'); 50,5 (3'-OMe); 52,0 (4'-OMe); 53,7 (C-3'); 59,1 (C-5'); 67,8 (C-2'); 91,9; 96,8; 97,8 (C-5, C-10 e C-15); 117,3 (C-2); 117,9 (C-18); 123,2 (t; $J = 25,0$ Hz; C-3,5 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$); 123,7 (C- β); 124,0 (C- β); 124,8 (C-17); 127,1 (C- β); 127,2 (C- β); 135,2 (t; $J = 24,8$ Hz; C-4 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$); 136,5 (C-16); 138,2 (C-19); 140,5; 140,7; 142,7; 143,0 (C-6, C-9, C-11, C-14); 149,0 (t; $J = 27,2$ Hz; C-2,6 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$); 172,2 (3'-CO₂Me); 173,6 (4'-CO₂Me).

RMN ^{19}F (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 282,4 MHz), δ (ppm) e J (Hz): -186,4 a -185,8 (m; 5 F; $\text{F}_m\text{-Ph}$); -185,3 a 185,1 (m; 1 F; $\text{F}_m\text{-Ph}$); -177,6 (t; 1 F; $J = 19,8$ Hz; $\text{F}_p\text{-Ph}$); -177,3 (t; 1 F; $J = 19,8$ Hz; $\text{F}_p\text{-Ph}$); -176,3 (t; 1 F; $J = 19,8$ Hz; $\text{F}_p\text{-Ph}$); -161,9 (dd; 1 F; $J = 25,4$ Hz e $J = 9,9$ Hz; $\text{F}_o\text{-Ph}$); -161,7 a -161,3 (m; 4 F; $\text{F}_o\text{-Ph}$); -160,6 (dd; 1 F; $J = 22,6$ Hz e $J = 9,9$ Hz; $\text{F}_o\text{-Ph}$).

UV-Vis (CH_2Cl_2) λ_{max} (log ϵ): 405 (4,61), 420 (5,27), 531 (4,25), 553 (4,30), 572 (4,18), 596 (4,35).

MALDIMS m/z 1062 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

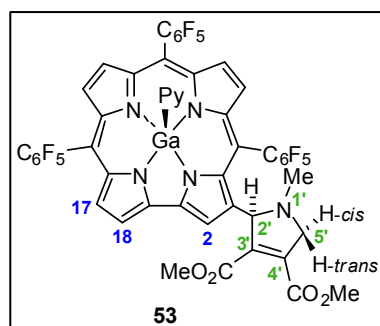
HRMSESI m/z para $\text{C}_{46}\text{H}_{21}\text{F}_{15}\text{GaN}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado 1062,0683; experimental 1062,0637.



2.6.3.2 – Reacção com acetilenodicarboxilato de dimetilo

A uma solução de 3-CHO-GaTPFFC (19,7 mg, 0,020 mmol), *N*-metilglicina (12,9 mg, 0,146 mmol) em tolueno (5 mL) seco efectuaram-se duas adições de acetilenodicarboxilato de dimetilo (51 μ L, 0,412 mmol) espaçadas por 2 horas. A mistura foi mantida em refluxo durante 4 horas de forma análoga à descrita no procedimento geral. O resíduo obtido foi purificado por TLC preparativa, usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etilo/piridina (150:50:1), tendo-se isolado, por ordem de R_f decrescente, o GaTPFFC (43%) que não reagiu, e em seguida o aducto **53** (6,4 mg, 29 %).

Cicloaducto **53**



Rendimento: 29%

RMN ^1H (CDCl_3 , 500,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz): 2,37 (s; 3 H; N-Me); 3,19 (sl; 2 H; H_β -Py); 3,28 (s; 3 H; 3'-OMe); 3,78 a 3,84 (m; 1 H, H-5'-cis); 3,90 (s; 3 H; 4'-OMe); 4,36 a 4,42 (m; 1 H, H-5'-trans); 5,37 (sl, 1 H, H-2'); 8,59 (d; 1 H; $J = 4,6$ Hz; H- β); 5,97 (dd não resolvido; 2 H; H_m -Py); 6,76 (tt; 1 H; $J = 7,7$ Hz e

$J = 1,6$ Hz; H_β -Py); 8,64 (d; 1 H; $J = 4,6$ Hz; H- β); 8,69 (d; 1 H; $J = 4,6$ Hz; H- β); 8,77 (d; 1 H; $J = 4,1$ Hz; H-17); 8,86 (d; 1 H; $J = 4,6$ Hz; H- β); 9,20 (d; 1 H; $J = 4,1$ Hz; H-18); 9,36 (s; 1H; H-2).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,77 MHz), δ (ppm): 39,3 (N-Me); 51,9 (3'-OMe); 52,4 (4'-OMe); 60,9 (C-5'); 70,8 (C-2'); 92,5; 97,3; 98,7 (C-5, C-10 e C-15); 118,2 (C-18); 120,0 (C-2); 123,9 (C-3,5 da $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$); 124,0 (C- β); 124,1 (C- β); 125,4 (C-17); 127,6 (C- β); 127,7 (C- β); 135,9 (C-16); 136,9 (C-19); 139,2 (C-4 da $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$); 140,8; 141,3; 143,4; 143,7 (C-6, C-9, C-11, C-14); 142,2 (C-2,6 da $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$); 163,6 (4'-CO₂Me); 164,2 (3'-CO₂Me).

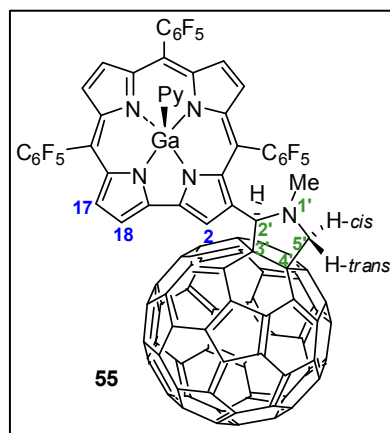
RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282,4 MHz), δ (ppm) e J (Hz): -186,1 a -185,7 (m; 6 F; F_m -Ph); -177,4 a -176,8 (m; 3 F; F_β -Ph); -161,6 a -160,4 (m; 1 F; F_α -Ph).

MALDIMS m/z 1059 $\text{M}^{+\bullet}$.

2.6.3.3 – Reacção com Fulereno C₆₀

Nesta reacção, e em virtude da especificidade do fulereno C₆₀ no que diz respeito à sua solubilidade relativamente aos outros dipolarófilos utilizados, o procedimento geral descrito sofreu algumas alterações. Assim, num balão de 50 mL preparou-se uma solução de 3-CHO-GaTPFFC (20,5 mg, 0,021 mmol) e *N*-metilglicina (16,1 mg, 0,190 mmol) dissolvida em em 32 mL de tolueno seco. A essa solução adicionaram-se 3 equivalentes de fulereno C₆₀ (45 mg, 0,063 mmol), decorrendo a reacção de acordo com o procedimento geral. Após 1 hora realizou-se o controlo da reacção por TLC e verificou-se a inexistência do derivado formulado de partida, pelo que se deu a reacção por terminada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com uma mistura de hexano/tolueno (1:4), tendo-se recolhido primeiro a fracção correspondente ao fulereno C₆₀ que não reagiu, e depois a fracção correspondente ao cicloaducto **55** de cor verde arroxeada (31,5 mg, 91 %).

Cicloaducto **55**

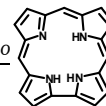


Rendimento: 91%

RMN ¹H (CDCl₃ + gotas de C₅D₅N, 300,13 MHz), δ (ppm) e *J* (Hz): 3,00 (s; 3 H; N-Me); 4,19 (d; 1 H, *J* = 9,7 Hz; H-5'-cis); 5,15 (d; 1 H, *J* = 9,7 Hz; H-5'-trans); 5,65 (s; 1 H; H-2'); 8,54 a 8,57 (m, 1 H, H-β sob o sinal de H-2,6-Py); 8,64 (d; 1 H; *J* = 4,6 Hz; H-β); 8,67 (d; 1 H; *J* = 4,6 Hz; H-β); 8,78 (d; 1 H; *J* = 4,0 Hz; H-17); 8,89 (d; 1 H; *J* = 4,6 Hz; H-β); 9,23 (d; 1 H; *J* = 4,0 Hz; H-18); 9,82 (s; 1H; H-2).

RMN ¹³C (CDCl₃ + gotas de C₅D₅N, 75,47 MHz), δ (ppm): 40,2 (N-Me); 69,0 (C-3'); 70,5 (C-5'); 78,4 (C-4'); 78,6 (C-2'); 92,2; 96,8; 98,8 (C-5, C-10 e C-15); 118,1 (C-18); 120,1 (C-2); 122,9 (t; *J* = 25,0 Hz; C-3,5 da C₅H₅N); 123,9 (C-β); 124,1 (C-β); 125,1 (C-17); 127,46 (C-β); 127,52 (C-β); 133,6 (C-1); 135,5 (t; *J* = 25,0 Hz; C-4 da C₅H₅N); 135,7 (C-16); 136,8 (C-19); 138,4 a 146,6 (C's do fulereno), 149,0 (t; *J* = 27,2 Hz; C-2,6 da C₅H₅N).

RMN ¹⁹F (CDCl₃ + gotas de C₅D₅N, 282,4 MHz), δ (ppm) e *J* (Hz): -186,2 a -185,6 (m; 5 F; F_m-Ph); -182,8 a -182,6 (m; 1 F; F_m-Ph); -177,4 (t; 1 F; *J* = 21,2 Hz; F_p-Ph); -177,1 (t; 1 F;



$J = 21,2$ Hz; F_p -Ph); -176,5 (t; 1 F; $J = 21,2$ Hz; F_p -Ph), -161,7 a -161,4 (m; 2 F; F_o -Ph); -161,0 a -161,9 (m; 2 F; F_o -Ph), -159,7 a -159,6 (m; 1 F; F_o -Ph), -158,8 a -158,7 (m; 1 F; F_o -Ph).

UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (log ϵ): 405 (4,55), 426 (5,24), 577 (4,34), 600 (4,46).

MALDIMS m/z 1638 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMSESI m/z para $\text{C}_{100}\text{H}_{14}\text{F}_{15}\text{GaN}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado 1638,0260; experimental 1638,0265.

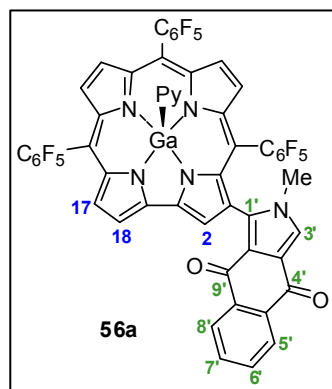
2.6.3.4 – Reacção com Quinonas

Nas reacções em que foram utilizadas como dipolarófilo as quinonas, o número de equivalentes utilizado, foi reduzido para 2 equivalentes, de forma a evitar que ocorressem reacções de degradação do derivado corrólico usado.

i) Reacção com 1,4-naftoquinona

Refluxou-se uma solução de 3-CHO-GaTPFFC (21,7 mg, 0,022 mmol), *N*-metilglicina (15,1 mg, 0,171 mmol) e 1,4-naftoquinona (7,2 mg, 0,046 mmol) em tolueno (5 mL) seco, mas exposta ao ar. A reacção decorreu durante 7 horas. O resíduo obtido foi purificado por TLC preparativa, usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etilo/piridina (150:50:1), tendo-se obtido, por ordem de R_f decrescente, os derivados **56a** (11,6 mg, 46 %) e **56b** (7,0 mg, 27 %).

Cicloaducto 56a



Rendimento: 27%

RMN ^1H (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 500,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz): 3,79 (s; 3 H; N-Me); 7,61 - 7,65 (m; 1 H; H-7' sob o sinal de H-4 da $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$); 7,71 - 7,74 (m; 1 H; H-6'); 7,74 (s; 1 H; H-3'); 7,97 (d; 1 H; $J = 7,7$ Hz; H-8'); 8,37 (d; 1 H; $J = 7,9$ Hz; H-5'); 8,53 - 8,55 (m; H- β sob o sinal de H-2,6 da $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$); 8,65 (d; 1 H; $J = 4,5$ Hz; H- β); 8,69 (d; 1 H; $J = 3,7$ Hz; H- β); 8,80 (d; 1 H; $J = 3,9$ Hz; H-17); 8,91 (d; 1 H; $J = 4,5$ Hz; H- β); 9,17 (d; 1 H; $J = 3,9$ Hz; H-18); 9,25 (s; 1 H; H-2).

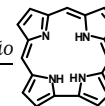
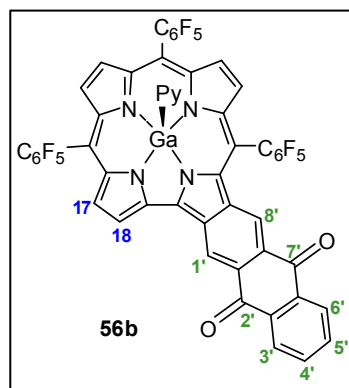
RMN ^{13}C (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 125,77 MHz), δ (ppm): 35,2 (N-Me); 92,8; 97,4; 99,6 (C-5, C-10, C-15); 118,0 (C-18); 119,4 (C-2); 121,2; 122,5 (C-3'a, C-9'a); 123,2 (t; C-3,5 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; $J = 25,0$ Hz); 124,1 (C- β); 124,9 (C- β); 125,2 (C-3'); 125,8 (C-17); 126,5 (C-8'); 126,8; 126,9 (C-5'); 127,8 (C- β); 128,1 (C- β); 133,0 (C-6'); 133,1 (C-8'a); 133,3 (C-7'); 134,1 (C-1'); 134,9 (C-4'a); 135,6 (t; C-4 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; $J = 24,8$ Hz); 136,7; 140,8; 141,8; 143,9; 144,1 (C-6; C-9; C-11; C-14); 149,3 (t; C-2,6 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; $J = 27,2$ Hz); 178,9 (C-9'); 180,0 (C-4').

RMN ^{19}F (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 282,4 MHz), δ (ppm) e J (Hz): -187,7 a -187,5 (m; 1 F; F_m -Ph); -187,0 a -186,8 (m; 1 F; F_m -Ph); -186,3 a -186,1 (m; 1 F; F_m -Ph); -186,0 a -185,7 (m; 2 F; F_m -Ph); -185,6 a -185,4 (m; 1 F; F_m -Ph); -177,5 (t; 1 F; $J = 21,2$ Hz; F_p -Ph); -177,3 (t; 1 F; $J = 21,2$ Hz; F_p -Ph); -177,0 (t; 1 F; $J = 21,2$ Hz; F_p -Ph); -163,0 (dd; 1 F; $J = 24,0$ Hz e $J = 7,1$ Hz; F_o -Ph); -161,5 (dd; 1 F; $J = 25,4$ Hz e $J = 8,5$ Hz; F_o -Ph); -161,3 a -161,1 (m; 3 F; F_o -Ph); -159,0 (dd; 1 F; $J = 24,0$ Hz e $J = 7,1$ Hz; F_o -Ph).

UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (log ϵ) 422 (4,78), 600 (4,02).

MALDIMS m/z 1072 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMSESI m/z para $\text{C}_{50}\text{H}_{16}\text{F}_{15}\text{Ga}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado 1072,0315, experimental 1072,0307.

Cicloaducto **56b****Rendimento:** 46%

RMN ^1H (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 500,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz): 7,57 - 7,62 (m; 2 H; H-4' e H-5'); 8,16 (d; 1 H; J = 7,2 Hz; H-3'); 8,23 (d; 1 H; J = 7,4 Hz; H-6'); 8,59 (d; 1 H; J = 4,3 Hz; H- β); 8,67 (d; 1 H; J = 4,4 Hz; H- β); 8,80 (d; 1 H; J = 4,3 Hz; H- β); 8,85 (d; 1 H; J = 4,4 Hz; H- β); 8,91 (d; 1 H; J = 3,9 Hz; H-17); 9,04 (s; 1 H; H-8'); 9,62 (d; 1 H; J = 3,9 Hz; H-18); 10,32 (s; 1H; H-1').

RMN ^{13}C (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 75,47 MHz), δ (ppm): 93,8; 96,1; 97,2 (C-5, C-10, C-15); 119,1 (C-18); 122,4 (C-8'); 123,0 (t; C-3,5 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; J = 24,9 Hz e C-1'); 124,1 (C- β); 125,0 (C- β); 125,5 (C-17); 126,3 (C- β); 126,96; 127,00 (C-3', C-6'); 127,4 (C- β); 129,3; 129,7; 131,2 (C-1); 132,5; 132,6 (C-16); 133,6; 133,7 (C-4', C-5'); 134,0; 134,1 (C-2'a, C-6'a); 135,3 (t; C-4 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; J = 24,8 Hz); 137,7 (C-19); 138,1; 141,2; 141,6; 142,2; 142,7 (C-6, C-9, C-11, C-14); 149,1 (t; C-2,6 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; J = 27,2 Hz); 182,7 (C-7'); 183,1 (C-2').

RMN ^{19}F (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 282,4 MHz), δ (ppm) e J (Hz): -186,0 a -185,8 (m; 2 F; F_m -Ph); -185,7 a -185,5 (m; 2 F; F_m -Ph); -184,7 a -184,5 (m; 2 F; F_m -Ph); -177,1 (t; 1 F; J = 19,8 Hz; F_p -Ph); -176,9 (t; 1 F; J = 19,8 Hz; F_p -Ph); -174,9 (t; 1 F; J = 19,8 Hz; F_p -Ph), -161,5 a -161,3 (m; 6 F; F_o -Ph).

UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (log ϵ) 422 (4,76), 473 (4,37), 663 (4,39).

MALDIMS m/z 1042 $[\text{M}]^{+}$.

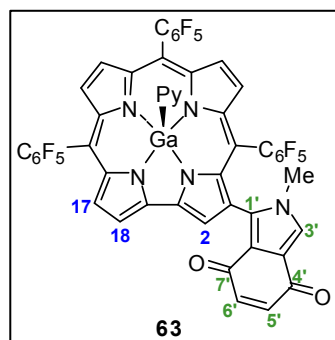
HRMSESI m/z para $\text{C}_{49}\text{H}_{12}\text{F}_{15}\text{GaN}_4\text{O}_2 \text{M}^{+}$ calculado 1041,9971, experimental 1041,9935.

ii) Reacção com 1,4-benzoquinona

A uma solução de 3-CHO-GaTPFFC (20,6 mg, 0,021 mmol) e *N*-metilglicina (14,3 mg, 0,162 mmol) em tolueno (5 mL) seco adicionou-se a 1,4-benzoquinona (4,9 mg, 0,045 mmol), refluxando-se em seguida a mistura exposta ao ar. Após 1 hora, o controlo da reacção por TLC indicou o consumo do derivado formulado de partida, pelo que se deu a reacção por terminada.

O residuo obtido foi purificado por TLC preparativa, usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etilo/piridina (150:50:1), tendo-se isolado o aducto **63** (19,5 mg, 90 %).

Cicloadducto **63**



Rendimento: 90%

RMN ^1H (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 300,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz): 3,70 (s; 3H; N-Me); 6,57 (d; 1 H; $J = 10,4$ Hz; H-6'); 6,76 (d; 1 H; $J = 10,4$ Hz; H-5'); 7,56 (s; 1 H; H-3'); 8,56; 8,65; 8,72; 8,90 (4 d; 4 x 1 H; $J = 4,6$ Hz; H- β); 8,79 (d; 1 H; $J = 4,0$ Hz; H-17); 9,16 (d; 1 H; $J = 4,0$ Hz; H-18); 9,18 (s; 1 H; H-2).

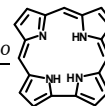
^{13}C NMR (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 75,47 MHz) δ 34,8 (N-Me); 92,5; 97,0; 99,5 (C-5, C-10, C-15); 117,8 (C-18); 119,2 (C-2); 119,5 (C-7'a); 120,8 (C-3'a); 122,9 (t; C-3,5 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; $J = 24,9$ Hz); 123,9 (C- β); 124,5 (C-3'); 124,8 (C- β); 125,6 (C-1); 125,7 (C-17); 127,6 (C- β); 127,9 (C- β); 132,9; 133,5 (C-1'); 135,3 (t; C-4 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, $J = 24,8$ Hz); 136,5; 138,8 (C-5'); 140,0 (C-6'); 140,5; 141,6; 143,7; 143,9 (C-6, C-9, C-11, C-14); 149,0 (t, C-2,6 da $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, $J = 27,3$ Hz); 180,5 (C-7'); 181,5 (C-4').

RMN ^{19}F (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 282,4 MHz), δ (ppm) e J (Hz): -187,7 a -187,5 (m; 1 F; $\text{F}_m\text{-Ph}$); -186,4 a -185,5 (m; 5 F; $\text{F}_m\text{-Ph}$); -177,3 (t; 1 F; $J = 20,7$ Hz; $\text{F}_p\text{-Ph}$); -177,1 (t; 1 F; $J = 22,4$ Hz; $\text{F}_p\text{-Ph}$); -176,9 (t; 1 F; $J = 20,8$ Hz; $\text{F}_p\text{-Ph}$); -162,8 (dd; 1 F; $J = 25,4$ Hz e $J = 11,3$ Hz; $\text{F}_o\text{-Ph}$); -161,5 (dd; 1 F; $J = 25,4$ Hz e $J = 11,3$ Hz; $\text{F}_o\text{-Ph}$); -161,3 a -161,2 (m; 3 F; $\text{F}_o\text{-Ph}$); -158,6 (dd; 1 F; $J = 22,6$ Hz e $J = 7,1$ Hz; $\text{F}_o\text{-Ph}$).

UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (log ϵ) 420 (5,34), 602 (4,40).

MALDIMS m/z 1022 $[\text{M}]^{+\bullet}$.

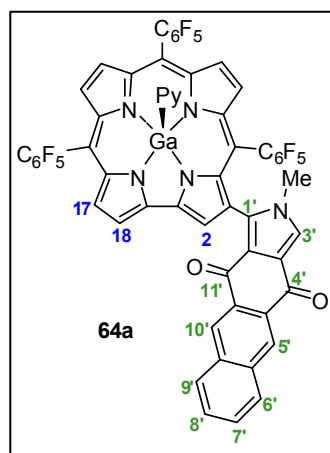
HRMSESI m/z para $\text{C}_{46}\text{H}_{14}\text{F}_{15}\text{Ga}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado 1022,0158, experimental 1022,0192.



iii) Reacção com 1,4-antraquinona

O procedimento seguido para a reacção em que foi utilizado a 1,4-antraquinona como dipolarófilo foi em tudo semelhante ao descrito para a reacção com a 1,4-naftoquinona, concretamente, refluxou-se uma solução de 3-CHO-GaTPFFC (23,2 mg, 0,024 mmol), N-metilglicina (16,0 mg, 0,181 mmol) e 1,4-antraquinona (10,3 mg, 0,050 mmol) em tolueno (5 mL) seco, mas exposta ao ar. A reacção decorreu durante 7 horas, momento em que o controlo da reacção por TLC indicou o consumo do derivado formulado de partida, tendo-se dado a reacção por terminada. No entanto, o processo de purificação da mistura reaccional foi diferente, tendo sido realizado por cromatografia em coluna com alumina neutra para TLC, eluindo com uma mistura de tolueno:acetato de etilo:piridina (90:10:1), o que permitiu isolar, por ordem de R_f crescente, os cicloaductos **64a** (8,9 mg, 31 %) e **64b** (5,1 mg, 18 %).

Cicloaducto **64a**



Rendimento: 31%

RMN ^1H (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 300,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz):

^1H NMR (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 300.13 MHz), δ 3,79 (s; 3 H; N-Me); 7,53 – 7,64 (m; 2 H; H-7' e H-8'); 7,80 (s; 1 H; H-3'); 7,90 (d; 1 H; J = 7,9 Hz; H-9'); 8,11 (d; 1 H; J = 8,2 Hz; H-6'); 8,50 (s; 1 H; H-10'); 8,54 – 8,55 (m; 1 H; H- β sob o sinal de H-2,6 da $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$); 8,65 (d; 1 H; J = 4,7 Hz; H- β); 8,68 (d; 1 H; J = 5,0 Hz; H- β); 8,80 (d; 1 H; J = 4,0 Hz; H-17); 8,90 – 8,92 (m; 1 H, H- β); 8,91

(s; 1 H; H-5'); 9,19 (dd; 1 H; J = 4,0 e J = 0,9 Hz; H-18), 9,27 (d, 1 H, J = 0,9 Hz; H-2).

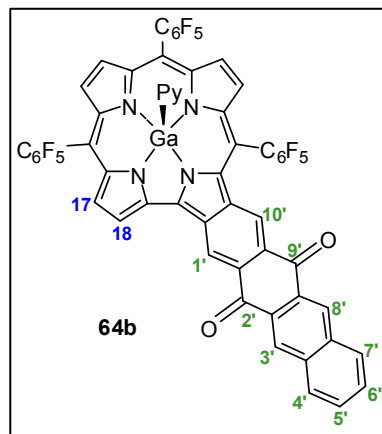
RMN ^{19}F (CDCl_3 + gotas de $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 282,4 MHz), δ (ppm) e J (Hz): -189,0 a -188,8 (m; 1 F; F_m -Ph); -188,0 a -187,8 (m; 1 F; F_m -Ph); -187,6 a -187,4 (m; 1 F; F_m -Ph); -187,3 a -187,1 (m; 2 F; F_m -Ph); -187,0 a -186,8 (m; 1 F; F_m -Ph); -178,8 (t; 1 F; J = 21,2 Hz; F_p -Ph); -178,6 (t; 1 F; J = 21,2 Hz; F_p -Ph); -178,3 (t; 1 F; J = 21,2 Hz; F_p -Ph); -164,2 (dd; 1 F; J = 24,0 Hz e J = 7,1 Hz; F_o -Ph); -162,8 a -162,5 (m; 4 F; F_o -Ph), -160,0 (dd; 1 F; J = 24,0 Hz e J = 7,1 Hz; F_o -Ph).

UV-Vis (CHCl_3) λ_{max} (log ϵ) 423 (4,85), 602 (4,16).

MALDIMS m/z 1122 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMSESI m/z para $C_{54}H_{18}F_{15}GaN_5O_2$ $[M+H]^+$ calculado 1122,0471, experimental 1122,0500.

Cicloaducto **64b**



Rendimento: 18%

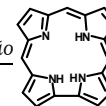
RMN 1H (C_5D_5N , 300,13 MHz), δ (ppm) e J (Hz): 7,63 – 7,65 (m; 2 H; H-5' e H-6'); 8,12 – 8,18 (m; 2 H; H-4' e H-7'); 9,19 (s; 1 H, H-3'); 9,21 (d; 1 H; J = 4,7 Hz; H- β); 9,30 (s; 1 H; H-8'); 9,32 (d; 1 H; J = 4,4 Hz; H- β); 9,42 – 9,43 (m; 2 H; 2 H- β); 9,45 (s; 1 H; H-10'); 9,58 (d; 1 H; J = 4,4 Hz; H- β); 9,65 (d; 1 H; J = 4,1 Hz; H-18); 10,84 (s; 1 H; H-1').

RMN ^{19}F (C_5D_5N , 282,4 MHz), δ (ppm) e J (Hz): -185,2 a -185,0 (m; 2 F; F_m -Ph); -184,7 a -184,5 (m; 2 F; F_m -Ph); -184,0 a -183,9 (m; 2 F; F_m -Ph); -176,4 (t; 1 F; J = 19,8 Hz; F_p -Ph); -176,3 (t; 1 F; J = 19,8 Hz; F_p -Ph); -175,1 (t; 1 F; J = 19,8 Hz; F_p -Ph); -160,12 a -160,7 (m; 4 F; F_o -Ph); -160,5 a -160,4 (m; 2 F; F_o -Ph).

UV-Vis ($CHCl_3$) λ_{max} (log ϵ) 406 (4,65), 480 (4,44), 663 (4,45).

MALDIMS m/z 1092 $[M]^+$.

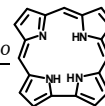
HRMSESI m/z for $C_{53}H_{15}F_{15}GaN_4O_2$ $[M+H]^+$ calculado 1093,0206, experimental 1093,0241.



Referências Bibliográficas

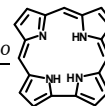
1. Milgrom, L. R., *The Colours of Life*. Oxford University Press: Oxford, 1997.
2. Presentation Speech - Nobel Prize in Physiology or Medicine 1934, 1/11/2007, http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1934/press.html.
3. University of Bristol - School of Chemistry, 1/11/2007, <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/vitb12/b12.htm>.
4. Hodgkin, D. C.; Pickworth, J.; Robertson, J. H.; Trueblood, K. N.; Prosen, R. J.; White, J. G., Structure of Vitamin B12. *Nature* **1955**, 176, 325-328.
5. Hodgkin, D. C.; Kamper, J.; MacKay, M.; Pickworth, J.; Trueblood, K. N.; White, J. G., Structure of Vitamin B12. *Nature* **1956**, 178, 64-67.
6. Presentation Speech - Nobel Prize in Chemistry 1964, 1/11/2007, http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1964/press.html.
7. Johnson, A. W.; Price, R., The synthesis of derivatives of Corrole (Pentadehydicorrin). *Journal of Chemical Society* **1960**, 1649-1653.
8. Johnson, A. W.; Kay, I. T., Corroles. *Journal of Chemical Society* **1965**, 1620-1629.
9. Harrison, H. R.; Hodder, J. R.; Hodgkin, D. C., Crystal and molecular structure of 8,12-diethyl-2,3,7,13,17,18-hexamethylcorrole. *J Chem Soc (B)* **1971**, 640-645.
10. Paolesse, R., Syntheses of Corroles. In *The Porphyrin Handbook*, Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., Eds. Academic Press: 2000; Vol. 2 - Heteroporphyrins, Expanded Porphyrins and Related macrocycles, pp 201-295.
11. Smith, K. M., General Features of the Structure and Chemistry of Porphyrin Compounds. In *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Smith, K. M., Ed. Elsevier Scientific Publishing Company: 1975.
12. Johnson, A. W., Structural Analogs of Porphyrins. In *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Smith, K. M., Ed. Elsevier Scientific Publishing Company: 1975.
13. Erben, C.; Will, S.; Kadish, K. M., Metallocorroles: Molecular structure, spectroscopy and electronic states. In *The Porphyrin Handbook*, Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R., Eds. Academic Press: 2000; Vol. 2 - Heteroporphyrins, Expanded Porphyrins and Related macrocycles.

14. Gryko, D. T., Recent advances in the synthesis of corroles and core-modified corroles. *European Journal of Organic Chemistry* **2002**, (11), 1735-1743.
15. Nardis, S.; Monti, D.; Paolesse, R., Novel aspects of Corrole chemistry. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2005**, (2), 355-374.
16. Bendix, J.; Dmochowski, I. J.; Gray, H. B.; Mahammed, A.; Simkhovich, L.; Gross, Z., Structural, Electrochemical, and Photophysical properties of gallium(III) 5,10,15-tris(pentafluorophenyl)corrole. *Angewandte Chemie - International Edition* **2000**, 39, (22), 4048-4051.
17. Gross, Z.; Galili, N.; Saltsman, I., The first direct synthesis of corroles from pyrrole. *Angewandte Chemie - International Edition* **1999**, 38, (10), 1427-1429.
18. Licoccia, S.; Paolesse, R., Metal Complexes of Corroles and Other Corrinoids. In *Structure and Bonding*, Springer-Verlag: Berlin, 1995; Vol. 84, 71-133.
19. Rose, E.; Kossanyi, A.; Quelquejeu, M.; Soleilhavoup, M.; Duwavran, F.; Bernard, N.; Lecas, A., Synthesis of biomimetic heme precursors: The "double picket fence" 5,10,15,20-tetrakis(2',6'-dinitro-4'-tert-butylphenyl) porphyrin. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, (6), 1567-1568.
20. Paolesse, R.; Jaquinod, L.; Nurco, D. J.; Mini, S.; Sagone, F.; Boschi, T.; Smith, K. M., 5,10,15-Triphenylcorrole: A product from a modified Rothmund reaction. *Chemical Communications* **1999**, (14), 1307-1308.
21. Gross, Z.; Galili, N.; Simkhovich, L.; Saltsman, I.; Botoshansky, M.; Blažer, D.; Boese, R.; Goldberg, I., Solvent-free condensation of pyrrole and pentafluorobenzaldehyde: A novel synthetic pathway to corrole and oligopyrromethenes. *Organic Letters* **1999**, 1, (4), 599-602.
22. Paolesse, R.; Nardis, S.; Sagone, F.; Khoury, R. G., Synthesis and functionalization of meso-aryl-substituted corroles. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66, (2), 550-556.
23. Collman, J. P.; Decréau, R. A., Microwave-assisted synthesis of corroles. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, (6), 1207-1210.
24. Ka, J. W.; Lee, C. H., Optimizing the synthesis of 5,10-disubstituted tripyrromethanes. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, (23), 4609-4613.
25. Gryko, D. T.; Koszarna, B., Refined methods for the synthesis of meso-substituted A₃- and trans-A₂B-corroles. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2003**, 1, (2), 350-357.



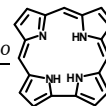
26. Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M., Rothmund and Adler-Longo Reactions revisited: Synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions. *J. Org. Chem* **1987**, 52, 827-836.
27. Adler, A. D.; Longo, F. R.; Finarelli, J. D.; Goldmacher, J.; Assour, J.; Korsakoff, L., A Simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 476.
28. Koszarna, B.; Gryko, D. T., Efficient synthesis of meso-substituted corroles in a H₂O-MeOH mixture. *Journal of Organic Chemistry* **2006**, 71, (10), 3707-3717.
29. Gryko, D. T., A simple, rational synthesis of meso-substituted A₂B-corroles. *Chemical Communications* **2000**, (22), 2243-2244.
30. Paolesse, R.; Nardis, S.; Venanzi, M.; Mastroianni, M.; Russo, M.; Fronczek, F. R.; Vicente, M. G. H., Vilsmeier formylation of 5,10,15-Triphenylcorrole: Expected and unusual products. *Chemistry - A European Journal* **2003**, 9, (5), 1192-1197.
31. Gross, Z.; Galili, N., N-substituted corroles: A novel class of chiral ligands. *Angewandte Chemie - International Edition* **1999**, 38, (16), 2366-2369.
32. Koszarna, B.; Gryko, D. T., One-pot synthesis of meso-tris-aryl-substituted N-21-methyl- and N-21-benzyl-corroles. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, (35), 6205-6207.
33. Golubkov, G.; Bendix, J.; Gray, H. B.; Mahammed, A.; Goldberg, I.; DiBilio, A. J.; Gross, Z., High-Valent Manganese Corroles and the First Perhalogenated Metallocorrole Catalyst. *Angewandte Chemie - International Edition* **2001**, 40, (11), 2132-2134.
34. Nardis, S.; Mandoj, F.; Paolesse, R.; Fronczek, F. R.; Smith, K. M.; Prodi, L.; Montalti, M.; Battistini, G., Synthesis and functionalization of germanium triphenylcorrolate: The first example of a partially brominated corrole. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2007**, (16), 2345-2352.
35. Mahammed, A.; Goldberg, I.; Gross, Z., Highly selective chlorosulfonation of tris(pentafluorophenyl)corrole as a synthetic tool for the preparation of amphiphilic corroles and metal complexes of planar chirality. *Organic Letters* **2001**, 3, (22), 3443-3446.
36. Saltsman, I.; Mahammed, A.; Goldberg, I.; Tkachenko, E.; Botoshansky, M.; Gross, Z., Selective substitution of corroles: Nitration, hydroformylation, and chlorosulfonation. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, (25), 7411-7420.

37. Stefanelli, M.; Mastroianni, M.; Nardis, S.; Licoccia, S.; Fronczek, F. R.; Smith, K. M.; Zhu, W.; Ou, Z.; Kadish, K. M.; Paolesse, R., Functionalization of Corroles: The Nitration Reaction. *Inorg. Chem.* **2007**, *in press*.
38. Saltsman, I.; Goldberg, I.; Gross, Z., One-step conversions of a simple corrole into chiral and amphiphilic derivatives. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, (30), 5669-5673.
39. Barata, J. F. B.; Silva, A. M. G.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Tome, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S., Novel diels-alder and thermal [4+4] cycloadditions of corroles. *Synlett*, **2004**, (7), 1291-1293.
40. Cavaleiro, J. A. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C., Cycloaddition reactions of porphyrins. *Arkivoc*, **2003**, xiv, 107-130.
41. Barata, J. F. B.; Silva, A. M. G.; Neves, M.; Tome, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S., β,β' -Corrole dimers. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, (46), 8171-8174.
42. Hiroto, S.; Furukawa, K.; Shinokubo, H.; Osuka, A., Synthesis and biradicaloid character of doubly linked corrole dimers. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, (38), 12380-12381.
43. Aviv, I.; Gross, Z., Corrole-based applications. *Chemical Communications* **2007**, (20), 1987-1999.
44. Gross, Z.; Simkhovich, L.; Galili, N., First catalysis by corrole metal complexes: Epoxidation, hydroxylation, and cyclopropanation. *Chemical Communications* **1999**, (7), 599-600.
45. Aviezer, D.; Cotton, S.; David, M.; Segev, A.; Khaselev, N.; Galili, N.; Gross, Z.; Yaron, A., Porphyrin analogues as novel antagonists of fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor receptor binding that inhibit endothelial cell proliferation, tumor progression, and metastasis. *Cancer Research* **2000**, *60*, (11), 2973-2980.
46. Chang, C. K.; Kong, P. W.; Liu, H. Y.; Yeung, L. L.; Koon, H. K.; Mak, N. K. In *Synthesis and photodynamic activities of modified corrole derivatives on nasopharyngeal carcinoma cells*, Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE, 2006.
47. Mahammed, A.; Gray, H. B.; Weaver, J. J.; Sorasaene, K.; Gross, Z., Amphiphilic corroles bind tightly to human serum albumin. *Bioconjugate Chemistry* **2004**, *15*, (4), 738-746.
48. Agadjanian, H.; Weaver, J. J.; Mahammed, A.; Rentsendorj, A.; Bass, S.; Kim, J.; Dmochowski, I. J.; Margalit, R.; Gray, H. B.; Gross, Z.; Medina-Kauwe, L. K., Specific



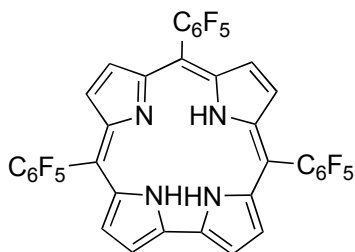
- delivery of corroles to cells via noncovalent conjugates with viral proteins. *Pharmaceutical Research* **2006**, 23, (2), 367-377.
49. Hall, N., *Neoquímica - A química moderna e suas aplicações*. Bookman: 2004.
50. Barbe, J. M.; Canard, G.; Brandès, S.; Jérôme, F.; Dubois, G.; Guillard, R., Metalloporroles as sensing components for gas sensors: Remarkable affinity and selectivity of cobalt(III) corroles for CO vs. O₂ and N₂. *Dalton Transactions* **2004**, (8), 1208-1214.
51. Barbe, J. M.; Canard, G.; Brandès, S.; Guillard, R., Synthesis and physicochemical characterization of meso-functionalized corroles: Precursors of organic-inorganic hybrid materials. *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, (21), 4601-4611.
52. Zhang, X. B.; Han, Z. X.; Fang, Z. H.; Shen, G. L.; Yu, R. Q., 5,10,15-Tris(pentafluorophenyl)corrole as highly selective neutral carrier for a silver ion-sensitive electrode. *Analytica Chimica Acta* **2006**, 562, (2), 210-215.
53. Li, C. Y.; Zhang, X. B.; Han, Z. X.; Akermark, B.; Sun, L.; Shen, G. L.; Yu, R. Q., A wide pH range optical sensing system based on a sol-gel encapsulated amino-functionalised corrole. *Analyst* **2006**, 131, (3), 388-393.
54. He, C. L.; Ren, F. L.; Zhang, X. B.; Han, Z. X., A fluorescent chemical sensor for Hg(II) based on a corrole derivative in a PVC matrix. *Talanta* **2006**, 70, (2), 364-369.
55. Walker, D.; Chappel, S.; Mahammed, A.; Brunschwig, B. S.; Winkler, J. R.; Gray, H. B.; Zaban, A.; Gross, Z., Corrole-sensitized TiO₂ solar cells. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* **2006**, 10, (11), 1259-1262.
56. Tomé, A. C.; Lacerda, P. S. S.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S., meso-Arylporphyrins as dienophiles in Diels-Alder reactions: a novel approach to the synthesis of chlorins, bacteriochlorins and naphthoporphyrins. *Chemical Communications* **1997**, 1199-1200.
57. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S., Novel barrelene-fused chlorins by Diels-Alder reactions. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 3065-3068.
58. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Perrone, D.; Dondoni, A., Porphyrins in 1,3-dipolar cycloadditions with sugar azomethine ylides. Synthesis of Pyrrolidinoporphyrin glycoconjugates. *Synlett* **2005**, 857-859.

59. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S., *meso*-Tetraarylporphyrins as dipolarophiles in 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Chemical Communications* **1999**, 1767-1768.
60. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S., 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Porphyrins with Azomethine Ylides. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70, 2306-2314.
61. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Perrone, D.; Dondoni, A., Porphyrins in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with sugar nitrones. Synthesis of glycoconjugated isoxazolidine-fused chlorins and bacteriochlorins. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 603-605.
62. Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S., Synthesis of New β -Substituted *meso*-Tetraphenylporphyrins via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. 1. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 726-732.
63. Drovetskaya, T.; Reed, C. A.; Boyd, P., A Fullerene Porphyrin Conjugate. *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, (44), 7971-7974.
64. Carey, F. A.; Sandberg, R. J., *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*. 4^a ed.; Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, 2001.
65. Fringuelli, F.; Taticchi, A., *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*. John Wiley & Sons: 2002.
66. Carruthers, W., *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. Pergamon Press: 1990; Vol. 8 - Tetrahedron Organic Chemistry Series.
67. Melo, T., Conjugated azomethine ylides. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, (13), 2873-2888.
68. Lown, J. W., *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry - Cap 6 - Azomethine Ylides*. New York, 1984; Vol. 1.
69. Paollesse, R.; Jaquinod, L.; Senge, M. O.; Smith, K. M., Functionalization of corroles: Formylcorroles. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, (18), 6193-6198.
70. Vale, L. S. H. P.; Barata, J. F. B.; Neves, M. G. P. M. S.; Faustino, M. A. F.; Tome, A. C.; Silva, A. M. S.; Paz, F. A. A.; Cavaleiro, J. A. S., Novel quinone-fused corroles. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, (50), 8904-8908.



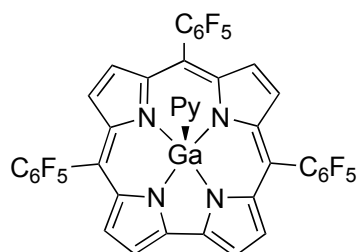
71. Vicente, M. G. H.; Jaquinod, L.; Khoury, R. G.; Madrona, A. Y.; Smith, K. M., Synthesis and chemistry of new benzoporphyrins. *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 8763-8766.
72. Liu, W.; Fronczek, F. R.; Vicente, M. G. H.; Smith, K. M., Diels-Alder reactions of pyrrolo[3,4-*b*]porphyrins. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 7321-7324.
73. Gonsalves, A.; Varejão, J.; Pereira, M. M., Some New Aspects Related to the Synthesis of Mesosubstituted Porphyrins. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1991**, 28, (3), 635-640.
74. Patai, S., *The chemistry of quinonoid compounds - Part 1*. John Wiley and Sons: 1974; Volume 1.
75. Cava, M. P.; Deana, A.; Mut, K., Condensed Cyclobutane Aromatic Compounds. VIII. The Mechanism of Formation of 1,*Z*-Dibromobenzocyclobutene; A New Diels-Alder Synthesis. *Journal of the American Chemical Society* **1959**, 81, (24), 6458-6460.
76. Barata, J. F. B. Estudos de síntese e reactividade de novos macrociclos de tipo corrol. Tese de Mestrado, Departamento de Química, Universidade de Aveiro, 2004.

Estruturas dos compostos sintetizados
(para facilitar a leitura da dissertação)



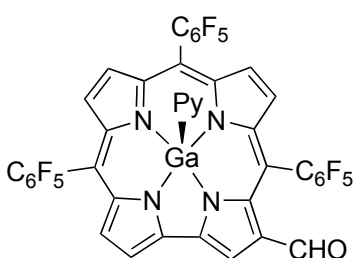
14

TPFFC



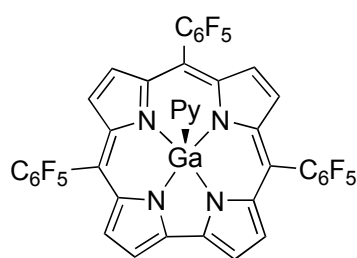
34

GaTPFFC



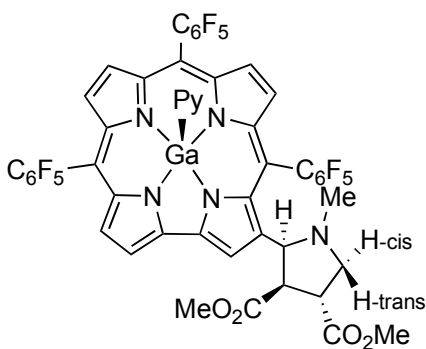
45

3-CHO-GaTPFFC

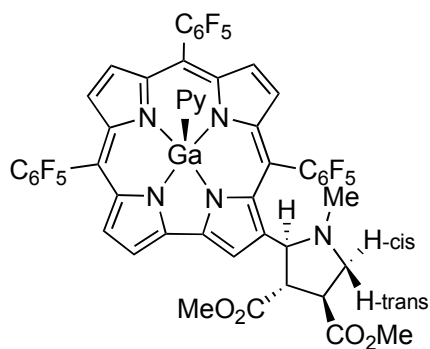


50

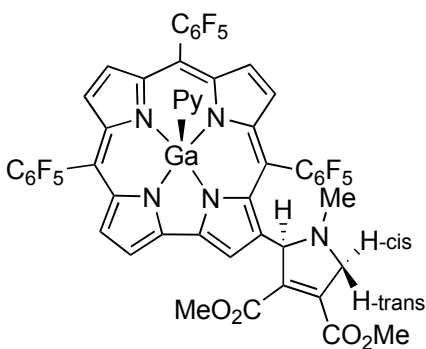
2-CHO-GaTPFFC



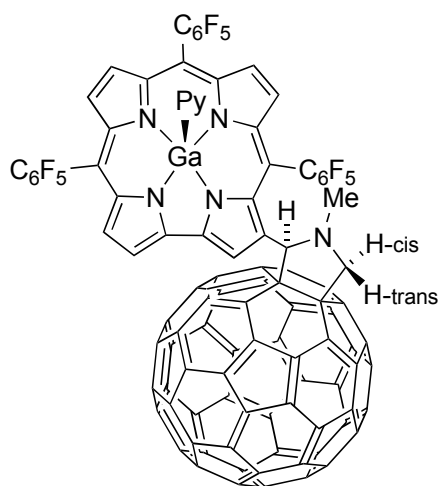
52b



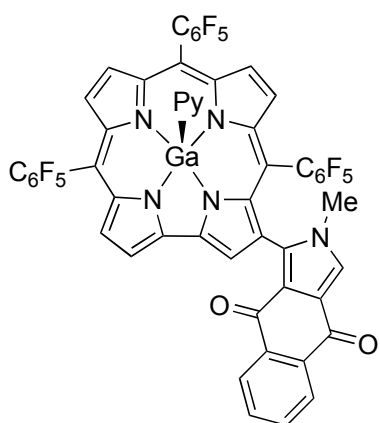
52a



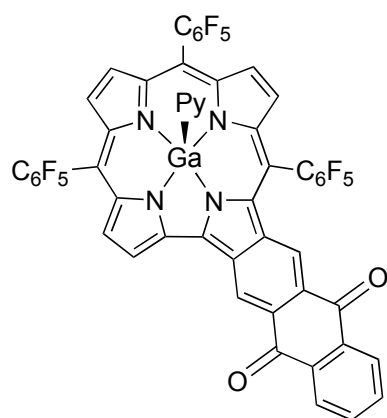
53



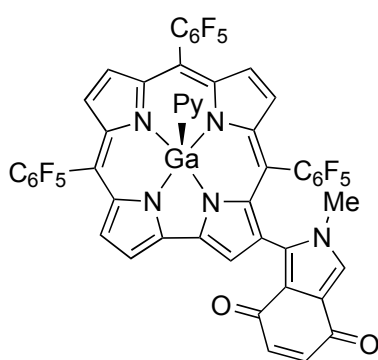
55



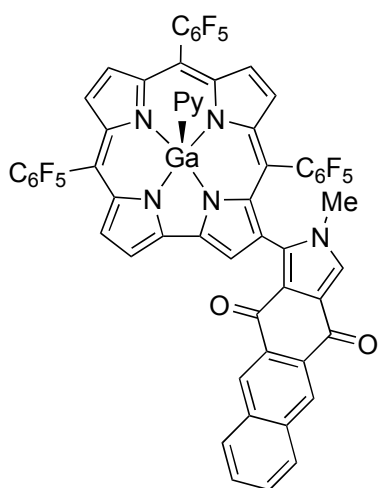
56a



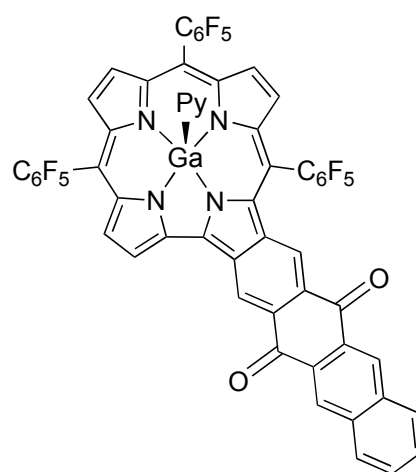
56b



63



64a



64b